- [3] 王言武,孙岸灵.多模式镇痛对下肢骨折患者术后疼痛、炎症因子及免疫功能的影响[J].安徽医药,2015,19(5):974-977.
- [4] 包娜仁,方波,王俊科,等.超声引导腹横肌平面阻滞在卵巢癌根治术中对七氟醚MAC_{BAR}的影响[J].中国医科大学学报,2015,44(9):806-809.
- [5] TAZEROUALTI N, DE GROOTE F, DE HERT S, et al. Oral clonidine vs midazolam in the prevention of sevoflurane-induced agitation in children. A prospective, randomized, controlled trial [J]. Br J Anaesth, 2007, 98(5): 667-671.
- [6] 黄艳,杨小霖.布托啡诺对妇科腹腔镜手术患者七氟烷MAC_{BAR}的影响[J].川北医学院学报,2017,32(1):1-4.
- [7] 张瑾,刘荣军,高金贵,等.妇科腹腔镜手术患者气腹不同阶段伤害性刺激强度的变化[J].中华麻醉学杂志,2011,31(2):147-149.
- [8] 刘志慧,吕黄伟.非甾体类抗炎镇痛药对七氟烷MAC_{BAR}的影响[J].中国新药杂志,2010,19(15):1342-1346.
- [9] 伍嘉艳,刘鉴,朱小兵,等.右美托咪定对七氟醚抑制支气管镜检查气道反应的最低肺泡有效浓度的影响[J].中国医学工程,2014,22(5):7-8.
- [10] 贾锐,李娜,马正良,等.右美托咪定对于提高术后恢复质量的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2017,38(4):356-359.
- [11] 冯艳,陈小波,杨小霖.不同剂量右美托咪定对骨科止血带患者七氟醚MAC_{BAR}的影响[J].成都医学院学报,2019,14(5):601-605,610.
- [12] GUO Y, SUN L, ZHANG JF, et al. Preventive effects of low-dose dexmedetomidine on postoperative cognitive function and recovery quality in elderly oral cancer patients [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 16183-16190.
- [13] 高彦东,席俊峰,高静,等.右美托咪定联合舒芬太尼静脉自控镇痛用于食管癌患者术后镇痛的效果及对机体免疫功能的影响[J].中国药房,2018,29(24):3427-3431.
- [14] YAO Y, QIAN B, CHEN Y, et al. Intranasal dexmedetomidine Premedication reduces the minimum alveolar concentration of sevoflurane for tracheal intubation in children: a randomized trial [J]. J Clin Anesth, 2014, 26(4): 309-314.
- [15] 徐文杰,王磊,贾晋太.不同剂量右美托咪定对气腹刺激时七氟烷MAC_{BAR}影响[J].长治医学院学报,2017,31(2):134-137.
- [16] 刘臻,蔡宏达,曾凯,等.靶控输注瑞芬太尼对老年患者七氟醚MAC_{BAR}的影响[J].福建医科大学学报,2017,51(4):253-255,274.
- [17] 姜伟,冯文广,申新.地佐辛对老年患者七氟醚MAC_{BAR}的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,25(23):2607-2609.
- [18] 贺桂文,汪建.七氟醚麻醉对老年择期手术患者认知功能及血清脑源性神经营养因子、抗炎性细胞因子的影响[J].临床药物治疗杂志,2017,15(5):43-47.
- [19] 付志强,吕国义,邓迺封.不同剂量右美托咪定对下腹部手术患者七氟醚MAC_{BAR}的影响[J].中华麻醉学杂志,2011,31(6):677-679.
- [20] 黄舜,左明章.不同靶浓度舒芬太尼对腹部手术患者七氟醚MAC_{BAR}的影响[J].中华麻醉学杂志,2010,30(1):10-13.

(收稿日期:2019-06-10,修回日期:2019-08-24)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.11.043

◇ 药物与临床 ◇

文拉法辛联合奥氮平治疗功能性胃肠病伴明显焦虑障碍 55 例

陈秀秉¹, 韦月辉², 钟健¹, 黄小丽¹, 廖健宏¹, 邹尤宝¹作者单位:¹钦州市第一人民医院消化内科,广西 钦州 535000;²钦州市第二人民医院护理部,广西 钦州 535000

通信作者:邹尤宝,男,主任医师,研究方向为胃肠疾病诊治,E-mail:247748008@qq.com

摘要:目的 比较文拉法辛联合奥氮平治疗功能性胃肠病(FGIDs)伴明显焦虑障碍病人的临床疗效。方法 选取2018年1—9月在钦州市第一人民医院住院治疗的110例FGIDs病人为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组各55例。两组病人均给予调节肠道菌群、抑酸护胃等基础治疗,对照组加服文拉法辛治疗,观察组在此基础上联合服用奥氮平治疗,疗程为24周。比较两组病人治疗开始0、1、2、4、24周的消化道症状(GSRS)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)以及汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分,比较治疗期间两组病人的不良反应发生情况。结果 治疗后两组病人的GSRS、HAMA、HAMD评分均明显下降(均 $P < 0.001$)。治疗1周后,观察组HAMA、HAMD评分均低于对照组(均 $P < 0.05$)。对照组与观察组不良反应发生率(66.7%比69.4%)比较,差异无统计学意义($P = 0.771$)。结论 对伴明显焦虑障碍FGIDs病人,文拉法辛能有效改善焦虑抑郁症状,但加入小剂量奥氮平后起效更快、效果更明显,具有较高安全性,值得临床推广。

关键词: 胃肠疾病/药物疗法; 功能性胃肠病; 焦虑; 奥氮平; 文拉法辛; 疗效

Venlafaxine combined with olanzapine in the treatment of functional gastrointestinal disorders with significant anxiety disorder: 55 cases

CHEN Xiubing¹, WEI Yuehui², ZHONG Jian¹, HUANG Xiaoli¹, LIAO Jianhong¹, ZOU Youbao¹

Author Affiliations: ¹Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou, Guangxi 535000, China; ²Nursing Department, The Second People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou, Guangxi 535000, China

Abstract: Objective To compare the clinical efficacy of venlafaxine combined with olanzapine in patients with functional gastroenteropathy (FGIDs) with significant anxiety disorder. **Methods** A total of 110 patients with FGIDs in the First People's Hospital of Qinzhou from January 2018 to September 2018 were selected as study subjects and randomly divided into the control group (55 cases) and the observation group (55 cases). All patients were given basic treatment such as intestinal flora regulation, acid inhibition and gastric protection. The control group was treated with venlafaxine, and the observation group was treated with olanzapine on this basis for 24 weeks. Gastrointestinal symptoms score (GSRS), Hamilton anxiety scale (HAMA) and Hamilton depression scale (HAMD) were scored and compared between the two groups at 0, 1, 2, 4 and 24 weeks, and adverse reactions were statistically analyzed. **Results** GSRS, HAMA and HAMD scores of patients in the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment (all $P < 0.001$). After 1 week of treatment, HAMA and HAMD scores in the observation group were significantly lower than those in the control group (all $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group (69.4%) was slightly higher than that in the control group (66.7%), and the difference was not statistically significant ($P = 0.771$). **Conclusion** For FGIDs patients with obvious anxiety disorder, venlafaxine can effectively improve the symptoms of anxiety and depression, but the addition of small doses of olanzapine has faster onset, more obvious effect and also safety, which is worthy of clinical promotion.

Key words: Gastrointestinal diseases/drug therapy; Functional gastrointestinal disorders; Anxiety; Olanzapine; Venlafaxine; Effect

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是一组由身心因素综合作用产生的非器质性胃肠道疾病,通常在排除了其他慢性或复发性胃肠道器质性病变后,根据病人的主观感受和主要症状而作出诊断。因病人的主观感受通常会受到生理、情绪、心理、环境等综合因素的影响,故常合并焦虑、抑郁等精神心理障碍^[1]。伴有精神心理障碍FGIDs病人,单纯使用调节胃肠道功能的药物往往效果欠佳,联合使用精神类药物常能事半功倍。文拉法辛是一种“双通道”抗抑郁药,而小剂量奥氮平在焦虑抑郁治疗中常起着增效作用^[2-3],本研究旨在探讨文拉法辛合并小剂量奥氮平在FGIDs合并明显焦虑病人的疗效及安全性,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1—9月在广西钦州市第一人民医院消化内科接受治疗的FGIDs合并明显焦虑病人110例为研究对象。纳入标准:(1)病人诊断符合FGIDs的罗马Ⅲ诊断标准^[4];(2)病人汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分大于21分(即明显焦虑);(3)符合文拉法辛和奥氮平使用适应证;(4)病人或

其近亲属知晓研究方案并签署知情同意书。排除标准:(1)病人合并消化道溃疡、严重贫血以及肿瘤等;(2)病人近1个月内服用过非甾体类抗炎药;(3)病人合并严重心、肝、肺、肾等重要脏器功能障碍;(4)有高血压病史,经口服降压药未能控制在正常范围,或合并有心、脑、肾、视网膜等靶器官损害的病人;(5)哺乳期或妊娠期妇女;(6)不能配合完成研究的病人。将纳入本研究的病人采用随机数字法分为两组(观察组和对照组)各55例。研究结束时,观察组病人失访6例,对照组病人失访4例。观察组男23例,女26例;年龄(47.92±10.26)岁,年龄范围为26~73岁;其中腹泻型肠易激综合征(IBS)8例,功能性腹痛18例,功能性便秘8例,功能性消化不良12例,胃食管反流3例。对照组男26例,女25例;年龄(48.76±13.53)岁,年龄范围为24~75岁;其中腹泻型IBS11例,功能性腹痛17例,功能性便秘6例,功能性消化不良14例,胃食管反流3例。两组一般资料比较均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法 两组病人入院后,均立即给予常规内科治疗,如解除胃肠道痉挛、抑酸保护胃黏膜、调整肠

表1 功能性胃肠病伴明显焦虑障碍 110 例一般资料比较

组别	例数	性别(女)/ 例(%)	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	文化程度(初 中及以下)/ 例(%)	婚姻状况 (已婚)/ 例(%)	疾病分类/例(%)				
						腹泻型肠易 激综合征	功能性 腹痛	功能性 便秘	功能性 消化不良	胃食管 反流
对照组	51	25(49.0)	48.76±13.53	27(52.9)	39(76.5)	11(21.6)	17(33.3)	6(11.8)	14(27.5)	3(5.9)
观察组	49	26(53.1)	47.92±10.26	25(51.0)	38(77.6)	8(16.3)	18(35.3)	8(16.3)	12(24.5)	3(6.1)
$\chi^2(t)$ 值		0.163	0.351	0.037	0.016			0.902		
<i>P</i> 值		0.686	0.726	0.848	0.898			0.924		

道菌群或促胃肠动力等,并定时对两组病人的血压进行检测,如有异常及时给予对症处理。在接受常规治疗的基础上,对照组病人口服文拉法辛(成都康弘药业集团股份有限公司,国药准字H20070269)治疗,第1周文拉法辛剂量每天75 mg,1周后文拉法辛剂量为每天150 mg,并按此剂量治疗至24周。观察组病人加服文拉法辛和奥氮平片(美国礼来公司,规格:每片2.5 mg,进口药品注册证号H20140608)治疗,文拉法辛用法同上,奥氮平起始剂量为2.5 mg/d,睡前服,根据病情调整,范围在2.5~5.0 mg/d。对照组和观察组的所有病人均按照相应治疗方案连续治疗满24周。

1.3 观察指标

1.3.1 消化道症状评分(GSRS评分) 治疗第0、1、2、4、24周分别对两组病人的早饱、恶心、反酸、呕吐、腹胀等9项消化道症状进行评分。无症状计0分;症状时有计1分;症状常有计2分;症状持续存在计3分^[5]。计算总分,分值小表示消化道症状轻。

1.3.2 心理量表评分 治疗第0、1、2、4、24周分别采用HAMA量表以及汉密尔顿抑郁量表(HAMD)^[6]对两组病人进行评分。(1)HAMA评分 ≤ 7 分表示没有焦虑, $> 7 \sim 14$ 分表示可能有焦虑; $> 14 \sim 21$ 分表示肯定有焦虑; $> 21 \sim 29$ 分肯定有明显焦虑; > 29 分表示严重焦虑。(2)HAMD评分 ≤ 8 分为没有抑郁, $> 8 \sim 18$ 分为轻度抑郁; $> 18 \sim 24$ 分为中度抑郁;HAMD评分 > 24 分为重度抑郁。

1.3.3 不良反应 观察两组治疗期间的不良反应,如便秘、恶心、纳差、紧张不安、口干、乏力、眩晕、体重增加等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计学软件进行数据分析。服从正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本*t*检验;重复测量的资料比较采用重复测量方差。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后GSRS评分比较 两组病人治疗前GSRS评分比较,差异无统计学意义($P = 0.808$);治疗后不同时间点两组GSRS评分比较,差异有统计学意义($P < 0.001$);分组与治疗时间之间

不存在交互作用($P = 0.716$)。见表2。

表2 功能性胃肠病伴明显焦虑障碍 110 例两组治疗前后消化道症状(GSRS)评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后			
			1周	2周	4周	24周
对照组	51	18.92±1.82	17.18±2.54	15.1±3.56	10.68±3.84	2.28±2.77
观察组	49	18.67±1.66	17.14±1.99	14.57±3.49	10.12±3.56	1.63±1.99
组间 <i>F, P</i> 值				0.808, 0.371		
时间 <i>F, P</i> 值				1 178.894, 0.000		
交互 <i>F, P</i> 值				0.417, 0.716		

2.2 两组治疗前后HAMA评分比较 两组病人治疗后的HAMA评分比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);两组治疗后不同时间点HAMA评分比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);分组与治疗时间之间不存在交互作用($P = 0.083$)。见表3。

表3 功能性胃肠病伴明显焦虑障碍 110 例两组治疗前后汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后			
			1周	2周	4周	24周
对照组	51	27.33±3.51	25.04±4.79	21.33±4.8	14.67±4.72	3.1±3.57
观察组	49	26.94±3.11	23.57±3.64	18.92±3.41	13.12±4.15	2.08±2.2
组间 <i>F, P</i> 值				4.504, 0.000		
时间 <i>F, P</i> 值				1 624.75, 0.000		
交互 <i>F, P</i> 值				2.352, 0.083		

2.3 两组治疗前后HAMD评分比较 两组病人治疗后的HAMD评分比较,差异有统计学意义($P = 0.004$);两组治疗后不同时间点HAMD评分比较,差异有统计学意义($P < 0.001$);分组与治疗时间之间存在交互作用($P < 0.001$)。见表4。

表4 功能性胃肠病伴明显焦虑障碍 110 例两组治疗前后汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分比较($n, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后			
			1周	2周	4周	24周
对照组	51	22.45±3.35	19.69±4.4	15.22±4.46	9.43±4.41	2.67±2.36
观察组	49	21.41±3.14	17.73±3.64 ^a	11.45±3.85 ^a	7.96±3.32	2.04±1.63
组间 <i>F, P</i> 值				8.947, 0.004		
时间 <i>F, P</i> 值				1 226.840, 0.000		
交互 <i>F, P</i> 值				7.465, 0.000		

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$

2.4 两组治疗期间不良反应比较况 治疗1周后,对照组病人出现不良反应34例(66.7%),观察组病人出现不良反应34例(69.4%)。两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.085, P = 0.771$)。经适当对症处理后,两组病人的不良反应均明显减轻或消失。

3 讨论

FGIDs是一种基于“罗马诊断标准”的排除性诊断,分为食管、胃十二指肠、肠、胆、肛肠和腹痛等多个亚类。FGIDs和心理障碍密切相关的观点已得到越来越多的人认可。有研究表明^[4],20%~38% FGIDs病人存在焦虑障碍,因此应用心理、精神类药物是功能性胃肠病多学科治疗的重要方法。目前黛力新被广泛用于改善FGIDs病人的精神心理障碍,对于轻中度焦虑病人,其疗效与文拉法辛一样值得肯定,但对于合并重度焦虑的病人,黛力新的效果比文拉法辛差^[7-8]。文拉法辛可通过选择性抑制中枢神经系统5-HT和NE的再摄取,从而改善病人的焦虑、抑郁症状^[9]。然而文拉法辛需逐渐加量至正常治疗剂量,起效较慢,导致了很多病人依从性不佳。奥氮平能通过控制人体中脑边缘系统中的多巴胺能神经元的异常放电以及抑制多巴胺受体的合成、分泌,来抑制中枢5-HT_{2C}和5-HT_{2A}受体,起到抗焦虑抑郁作用,一种非典型抗精神病药物,且起效快,并能增强文拉法辛抗焦虑抑郁作用^[2,10]。多个研究表明^[2,6,11-13],加入小剂量奥氮平可显著改善焦虑抑郁障碍或其他疾病伴发的焦虑抑郁症状,并具有较高安全性。Kulhan等^[14]研究表明,文拉法辛联合奥氮平比单用文拉法辛效果更好,联用奥氮平第一周即开始起效,治疗第三周后能明显改善焦虑抑郁症状,明显优于单用文拉法辛治疗。本研究中,通过加入小剂量奥氮平,病人于治疗后第一周开始HAMA、HAMD评分即明显下降,焦虑、抑郁症状得到较快改善,与单用文拉法辛治疗的差异有统计学意义,且不良反应发生率没有明显增加,虽然有3例病人出现了轻度的体质量增加(均<10%)。尽管奥氮平可引起严重的代谢不良反应,如血糖升高和胰岛素抵抗等,但一些简单的用于预防和治疗这些不良反应的药物正在被发现^[15]。我们在研究中还发现,对于合并有失眠的FGIDs病人,加入小剂量的奥氮平后,其失眠症状得到很好改善,甚至不需要使用苯二氮卓类药物,与刘新轶^[16]、李卫公等^[17]研究一致。然而,我们的研究表明,观察组在不同时间段的GSRS评分并没有像HAMA、HAMD评分那样下降明显,说明FGIDs是一组复杂的、多因素作用的疾病,单纯改

善焦虑抑郁,疗效可能有限。

综上,对伴焦虑抑郁障碍FGIDs病人,文拉法辛能有效改善焦虑抑郁症状,加入小剂量奥氮平后起效更快、效果更明显,但对消化道症状改善的评估,还需要更大规模的临床对照研究。

参考文献

- [1] 朱丽明,洪霞,方秀才,等.功能性消化不良与精神心理障碍共病的临床研究[J].中华内科杂志,2015,54(6):525-529.
- [2] 朱培俊,唐琳,杨国平.草酸艾司西酞普兰联合小剂量奥氮平治疗抑郁症的疗效与安全性观察[J].贵州医药,2018,42(8):987-988.
- [3] 孙华,闫月敏,吴刚,等.奥氮平在抑郁症伴焦虑治疗中的增效作用[J].贵阳医学院学报,2005,30(2):172.
- [4] 姚学敏,叶必星,周焯,等.功能性消化不良罗马Ⅲ和罗马Ⅱ标准的比较及精神心理状况调查[J].中华消化杂志,2012,32(5):303-306.
- [5] HEYMEN S, SCARLETT Y, JONES K, et al. Randomized, controlled trial shows biofeedback to be superior to alternative treatments for patients with pelvic floor dyssynergia-type constipation [J]. Dis Colon Rectum, 2007, 50(4):428-441.
- [6] 卢伟明.艾司西酞普兰与舍曲林治疗脑卒中后抑郁患者的疗效及对炎症因子、NSE、NPY的影响[J].中华全科医学,2017,15(8):1340-1341,1401.
- [7] 周红宇,朱高莉,周国华,等.文拉法辛及黛力新治疗部队官兵焦虑抑郁障碍的疗效对比[J].实用药物与临床,2013,16(5):376-378.
- [8] 陈秀乘,韦月辉,钟健,等.文拉法辛与黛力新治疗功能性胃肠病伴焦虑障碍的疗效对比[J].安徽医药,2020,24(1):174-178.
- [9] 孙寿广,江冬莲.马来酸曲美布汀联合文拉法辛治疗功能性消化不良的疗效观察及对胃容受性和胃肠激素水平的影响[J].世界华人消化杂志,2018,26(32):1901-1906.
- [10] GHIO L, NATTA W, ROSSI P, et al. Combined venlafaxine and olanzapine prescription in women with psychotic major depression: a case series [J]. Case Rep Med, 2011, 2011: 856903. DOI: 10.1155/2011/856903.
- [11] 韩静,张明生.奥氮平改善胃癌术后化疗患者生活质量的临床观察[J].武汉大学学报(医学版),2019,40(1):47-50.
- [12] 章晓英,王康,邹莎,等.低剂量奥氮平控制抗NMDAR脑炎精神症状的联系分析[J].中国临床药理学与治疗学,2018,23(11):1292-1296.
- [13] 杨燕,何文富,肖林.精神专科医院奥氮平超说明书用药门诊处方调查分析[J].临床药物治疗杂志,2018,16(6):86-88.
- [14] KULHAN T, MARCINAKOVA H, HUSAROVA V, ONDREJKA I, et al. Anxiolytic effects of venlafaxine/olanzapine combination in treatment of anxious depression [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2018, 38(8):579-585.
- [15] YANG N, LI S, LIU S, et al. Insulin resistance-related proteins are overexpressed in patients and rats treated with olanzapine and are reverted by pueraria in the rat model [J]. J Clin Psychopharmacol, 2019, 39(3):214-219.
- [16] 刘新轶.小剂量奥氮平治疗慢性失眠症的临床观察[J].吉林医学,2012,33(35):7668-7669.
- [17] 李卫公,阳燕,温秀兰.低剂量奥氮平治疗老年慢性失眠症的临床观察[J].现代医药卫生,2011,27(17):2590-2592.

(收稿日期:2020-04-09,修回日期:2020-06-11)