

文拉法辛对伴抑郁焦虑的非糜烂性胃食管反流病的作用

彭继承, 李运泽, 练海燕

■背景资料

非糜烂性胃食管反流病(NERD), 占胃食管反流病(GERD)70%左右, 这类患者临床症状严重程度与糜烂性食管炎(EE)相似。目前NERD发病机制尚不明确, 其发病率有逐年升高的趋势, 且常伴一定程度的抑郁、焦虑症状。本文应用文拉法辛和埃索美拉唑联合莫沙必利对比治疗伴有焦虑或抑郁的NERD患者, 观察其临床疗效, 并探讨其发病机制。

彭继承, 李运泽, 练海燕, 广西医科大学第五附属医院消化内科 广西壮族自治区柳州市 545001

作者贡献分布: 彭继承、李运泽及练海燕对此文所作贡献均等; 此课题由彭继承、李运泽及练海燕设计; 研究过程由彭继承、李运泽及练海燕操作完成; 研究所用分析工具由李运泽与练海燕提供; 数据分析由彭继承完成; 本论文写作由彭继承、李运泽及练海燕完成。

通讯作者: 彭继承, 主治医师, 545006, 广西壮族自治区柳州市, 广西医科大学第五附属医院消化内科, pjc.com@163.com
电话: 0772-2662778

收稿日期: 2009-06-03 修回日期: 2009-08-09

接受日期: 2009-08-17 在线出版日期: 2009-08-28

Efficacy of Venlafaxine in treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease with depression and anxiety

Ji-Cheng Peng, Yun-Ze Li, Hai-Yan Lian

Ji-Cheng Peng, Yun-Ze Li, Hai-Yan Lian, Department of Gastroenterology, the Fifth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Ji-Cheng Peng, Department of Gastroenterology, the Fifth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. pjc.com@163.com

Received: 2009-06-03 Revised: 2009-08-09

Accepted: 2009-08-17 Published online: 2009-08-28

Abstract

AIM: To investigate the efficacy of Venlafaxine in treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease accompanied with depression and anxiety.

METHODS: Fifty-six patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease accompanied with depression and anxiety were divided into treatment group and control group double-blindly and randomly. All patients were treated with Esomeprazole (20 mg qd) and Mosapride dispersible tablet (5 mg tid). Patients in treatment group were treated with Venlafaxine (25-50 mg tid). Two groups were under treatment for 4 weeks. The symptoms of heartburn, contraflow, depression and anxiety were observed before and after treatment. The therapeutic efficacy was evaluated by the symptom scores and effective power.

RESULTS: The difference of heartburn scores and contraflow scores before treatment, was significant between and within the two groups ($P < 0.01$). After treatment, the differences of heartburn, contraflow scores, Hamilton Depression Scale (HAMD) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA) were also significant ($P < 0.05$). The total effective rate of treatment group was higher than that of control group (96.1% vs 79.1%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The therapeutic efficacy of combined treatment of Venlafaxine, Esomeprazole and Mosapride is good for non-erosive gastroesophageal reflux disease accompanied with depression and anxiety.

Key Words: Non-erosive Gastroesophageal Reflux Disease; Depression; Anxiety; Itopride; Venlafaxine

Peng JC, Li YZ, Lian HY. Efficacy of Venlafaxine in treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease with depression and anxiety. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(24): 2508-2511

摘要

目的: 探讨文拉法辛对伴有抑郁和/或焦虑的非糜烂性胃食管反流病的治疗效果。

方法: 56例伴有抑郁和/或焦虑的非糜烂性胃食管反流病患者双盲随机分为对照组和治疗组, 所有患者使用埃索美拉唑(20 mg qd)联合莫沙必利分散片(5 mg tid)治疗4 wk; 治疗组另加用文拉法辛(25-50 mg tid)治疗4 wk。观察烧心、反流、抑郁和焦虑等症状, 并用症状积分及有效率评价疗效。

结果: 与治疗前比较, 2组患者治疗后烧心、反流积分均改善, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 治疗后治疗组与对照组比较, 患者烧心、反流积分均改善, 差异有统计学意义($P < 0.01$), HAMD及HAMA积分均改善, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组总有效率高于对照组(96.1% vs 79.1%, $P < 0.05$)。

结论: 对伴有抑郁和/或焦虑的非糜烂性胃食

■同行评议者

黄晓东, 副主任医师, 武汉市中心医院消化内科; 许文燮, 教授, 上海交通大学生命科学院生物医学工程系

管反流病文拉法辛和埃索美拉唑及莫沙必利联用有较好的疗效。

关键词: 非糜烂性胃食管反流病; 焦虑; 抑郁; 埃索美拉唑; 文拉法辛

彭继承, 李运泽, 练海燕. 文拉法辛对伴抑郁焦虑的非糜烂性胃食管反流病的作用. 世界华人消化杂志 2009; 17(24): 2508-2511

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2508.asp>

0 引言

非糜烂性胃食管反流病(non-erosive reflux disease, NERD), 占胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)70%左右^[1], 这类患者临床症状严重程度与糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)相似, 但对质子泵抑制剂(protonpumpinhibitor, PPI)等的治疗反应较差^[2-3]. 目前NERD发病机制尚不明确, 其发病率有逐年升高的趋势, 且常伴一定程度的抑郁、焦虑症状^[4]. 精神心理应激在NERD发病机制中的作用越来越引人注意, 越来越多的医生将抗抑郁药如氟西汀、黛力新等用于治疗NERD患者, 但起效相对较慢, 或疗效尚不十分满意. 文拉法辛在抑郁、焦虑患者中应用广泛, 疗效肯定, 但国内尚未有治疗伴有焦虑抑郁的NERD的报导. 我们应用文拉法辛和埃索美拉唑联合莫沙必利对比治疗伴有焦虑或抑郁的NERD患者, 观察其临床疗效, 并探讨其发病机制.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究经我院伦理委员讨论同意, 经患者签署知情同意书下进行. 选取2007-01/2009-03广西医科大学第五附属医院NERD伴有抑郁和/或焦虑的患者56例, 其中男23例, 女33例. 将所有患者采用双盲随机对照法分为对照组、治疗组, 2组的年龄分布和性别构成差异均无显著性($P>0.05$).

1.2 方法

1.2.1 入选标准: 年龄18-70岁; 主要依赖烧心和反流等症状学特点进行诊断, 符合《中国胃食管反流病共识意见2006年10月三亚》^[5]; 埃索美拉唑量表症状积分 >12 分^[6].

1.2.2 病例剔除标准: 伴严重心、肺、肝、肾及恶性肿瘤疾病; 有药物过敏; 有精神类疾病史和服药物史; 哺乳期、妊娠期妇女.

1.2.3 治疗及疗效评价: 对照组使用埃索美拉唑(20 mg qd)联合莫沙必利分散片(5 mg tid)治疗

4 wk; 治疗组除使用上述药物治疗4 wk外, 加用文拉法辛25 mg tid, 视病情逐渐增至50 mg tid, 根据耐受性和临床需要, 对病情严重的患者可将剂量增至375 mg/d, 在增加剂量时, 75 mg/d的增长速度不得少于4 d, 亦用药4 wk. 治疗前后记录血常规、肝肾功能和心电图检查结果; 对治疗前后的烧心、反流、抑郁和焦虑等临床症状进行记录并评分; 记录可能的药物不良反应. NERD症状评分参考文献^[6], 根据反流、烧心等症状严重程度及发生频度进行症状记分. 每种症状积分 = 每个症状评分+每个症状发作频率评分. 抑郁、焦虑评分参考《国际疾病分类》(ICD-10, 1992)及《中国精神障碍分类与诊断标准》(CCMD-3), 汉密尔顿抑郁量表(HAMD17项版本)评分 >12 分为抑郁症状, 焦虑量表(HAMA)评分 >10 分为焦虑症状. 疗效判定标准参考文献^[7]. 显效率+有效率 = 总有效率.

统计学处理 采用SPSS12.5统计软件, 计量资料用mean \pm SD表示并 t 检验, 计数资料用%表示并 χ^2 检验.

2 结果

2.1 烧心、反流、HAMD及HAMA积分比较 治疗后2组内烧心积分、组间烧心积分差异有统计学意义($P<0.01$); 治疗后2组内反流积分、组间反流积分差异均有统计学意义($P<0.01$). 治疗后治疗组HAMD及HAMA积分均较治疗前明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后2组间HAMD及HAMA积分差异有统计学意义($P<0.05$, 表1).

2.2 临床疗效 治疗组26例患者中显效21例, 总有效25例, 2组显效率和总有效率比较差异均有统计学意义($P<0.05$, 表2).

2.3 不良反应 对照组有4例患者因药物反应或症状改善不良要求停止试验治疗, 治疗组有2例患者因药物反应要求停止试验治疗. 不良反应主要为胃肠道症状如口干、肠鸣、大便次数增多, 治疗组另有血压轻度升高、困倦等, 但药物反应均较轻微. 治疗前后血常规、肝肾功能及心电图均未见异常变化.

3 讨论

NERD是一组独立的异质性疾病, 其发病机制不很清楚, 可能通过以下机制: (1)酸反流扩大的食管黏膜上皮细胞间隙及上皮通透性增加, 使酸更容易进入食管内的感觉神经末梢, 并使之激

■研究前沿

非糜烂性胃食管反流病(NERD)常伴抑郁、焦虑症状, 其发病机制尚不明确, 对PPI的治疗反应较差.

■应用要点

本实验提示对伴有抑郁或焦虑的NERD, 文拉法辛和埃索美拉唑联合莫沙必利有较好的疗效, 对临床治疗具有一定的参考和指导意义。

表 1 治疗前后烧心、反流、HAMD及HAMA积分比较 (分, mean \pm SD)

	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
烧心	5.14 \pm 2.31	0.75 \pm 0.68 ^b	5.29 \pm 1.96	0.07 \pm 0.06 ^{bd}
反流	5.54 \pm 2.58	0.89 \pm 0.85 ^b	5.76 \pm 2.77	0.03 \pm 0.02 ^{bd}
HAMD	28.11 \pm 9.69	17.38 \pm 7.61 ^a	27.79 \pm 8.96	10.28 \pm 6.78 ^{ac}
HAMA	23.78 \pm 7.52	14.17 \pm 6.23 ^a	24.26 \pm 7.74	8.39 \pm 5.57 ^{ac}

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 同组治疗前; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 对照组治疗后。

表 2 2组患者临床疗效分析 $n(\%)$

	n	显效	有效	总有效
治疗组	26	21(80.7) ^a	4(15.4)	25(96.1) ^a
对照组	24	11(45.8)	8(33.3)	19(79.1)

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

活产生症状。(2)食管高敏感24 h食管pH测定病理性酸反流仅约50%-75%的NERD患者达到阳性标准^[8], 表明生理量酸反流足以产生症状, 提示这些患者食管可能对酸高度敏感。目前认为非糜烂性反流病的食管高敏感性可能与食管感觉神经纤维末梢致敏和/或脊髓、大脑中枢致敏有关^[9]。(3)与非酸性刺激(如胆汁)或食管动力异常有关^[10]。(4)精神心理因素NERD患者中约40%存在轻中度抑郁和/或焦虑, 比例不仅明显高于一般人群^[11], 也高于EE, 说明精神心理应激在NERD患者反流症状的发生中起重要作用^[12]。精神因素可能通过脑肠反射、压力应激改变胃肠道的激素分泌和动力反应, 如抑郁、焦虑能调节食管的感知, 造成患者感知低张的食管刺激, 产生疼痛等感觉, 这可能与患者对食管内反流事件过度注意, 从而造成疼痛的感知有关^[13-14]。

PPI治疗GERD的疗效已在世界各国得到认可^[15]。埃索美拉唑主要经非酶代谢具有快速、强力和持久的抑制胃酸的分泌作用, 且可提高LES的压力, 对抗反流有重要作用。但NERD对PPI的治疗反应较差^[2-3], 究其原因, 可能单用PPI甚至加用动力药无法解决NERD存在的抑郁和/或焦虑问题以及食管高敏感性。文拉法辛适用于各种类型抑郁症, 包括伴有焦虑的抑郁症。他能增强人的中枢神经系统某些神经递质的活性, 文拉法辛及其活性代谢物O-去甲基文拉法辛(ODV)能有效地抑制5-羟色胺和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的再摄取, 对多巴胺的再摄取也有一定的抑制作用, 从而降低大脑中枢和

外周神经对外界反应的敏感性, 不仅解决了抑郁、焦虑问题, 还降低了食管高敏感性, 从而缓解烧心、反流症状。反过来, NERD患者久治不愈的烧心、反流症状会加重心理负担, NERD的反流症状与心理因素可能互为因果, 互相影响。

我们观察到治疗组的烧心和反流积分、HAMD及HAMA积分、显效率和总有效率均与对照组差异均有统计学意义($P < 0.01$), 证实了文拉法辛对NERD的有效性。文拉法辛对NE再摄取有抑制作用, 且没有明显的负反馈作用发生, NE在突触间隙的水平升高很快, 故文拉法辛起效快, 治疗后第1周末HAMD评分就有显著改善, 而氟西汀在第2周才有明显改善, 起效早于氟西汀^[16]。另外, 我们的观察发现治疗组药物不良反应轻微, 仅有轻度胃肠道症状、血压轻度升高和困倦等。我们认为, 短期治疗伴有抑郁或焦虑的胃食管反流病, 采用文拉法辛和埃索美拉唑及莫沙必利联用有较佳的疗效, 但长期疗效和药物不良反应有待于进一步观察。

4 参考文献

- Rosaida MS, Goh KL. Gastro-oesophageal reflux disease, reflux oesophagitis and non-erosive reflux disease in a multiracial Asian population: a prospective, endoscopy based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 495-501
- Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1901-1909
- 钟英强, 许哲, 于钟, 张世能, 朱兆华. 雷贝拉唑对不同类型胃食管反流病疗效和食管黏膜环氧化酶2的影响. *中国新药与临床杂志* 2006; 25: 254-258
- 王大冰, 元云玲, 张太科, 殷伟, 韩玉娟, 韩芝, 刘英. 胃食管反流病患者临床症状与精神因素关系研究. *现代临床医学* 2007; 33: 87-88
- 林三仁, 许国铭, 胡品津, 周丽雅, 陈旻湖, 柯美云, 袁耀宗, 房殿春, 萧树东. 中国胃食管反流病共识意见 2006年10月三亚. *胃肠病学* 2007; 12: 233-239
- Wong WM, Lam KF, Lai KC, Hui WM, Hu WH, Lam CL, Wong NY, Xia HH, Huang JQ, Chan AO, Lam SK, Wong BC. A validated symptoms questionnaire (Chinese GERDQ) for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease in the Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:

- 1407-1413
- 7 徐晓蓉, 李兆申. 非糜烂性反流病的诊断和治疗进展. 胃肠病学 2004; 9: 245
- 8 Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)--acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 537-545
- 9 Miwa H, Minoo T, Hojo M, Yaginuma R, Nagahara A, Kawabe M, Ohkawa A, Asaoka D, Kurosawa A, Ohkusa T, Sato N. Oesophageal hypersensitivity in Japanese patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 1: 112-117
- 10 王虹, 高建萍, 周磊, 顾清, 顾而立, 周慧. 食管体部动力异常在胃食管反流病中的作用. 胃肠病学 2004; 9: 13-16
- 11 徐志洁, 段丽萍, 王琨, 夏志伟, 林三仁. 焦虑和抑郁与胃食管反流病症状发生的相关研究. 中华医学杂志 2005; 85: 3210-3215
- 12 刘洋, 龚均, 董蕾, 王学勤, 朱有玲. 非糜烂性反流病的临床研究. 四川大学学报 2005; 36: 552-554
- 13 Shaw MJ, Talley NJ, Beebe TJ, Rockwood T, Carlsson R, Adlis S, Fendrick AM, Jones R, Dent J, Bytzer P. Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 52-57
- 14 Mayer EA. Spinal and supraspinal modulation of visceral sensation. *Gut* 2000; 47 Suppl 4: iv69-iv72; discussion iv76
- 15 DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190-200
- 16 安成革. 氟西汀与文拉法辛治疗抑郁症患者的疗效对照研究. 中外医疗 2008; 27: 53

■同行评价

本研究实用性强, 结果对临床治疗相关疾病具有一定的参考和指导意义。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

第九届全国消化系恶性病变介入诊疗研讨会暨内镜 / 介入新技术论坛征文通知

本刊讯 为满足临床一线医师对消化系病变介入新技术研究、探讨和交流的欲望, 进一步提升国内消化系疾病尤其是消化系恶性病变介入诊治的技术水平, 上海同仁医院联合河南省人民医院以及河南省新乡医学院第一附属医院, 定于2009-11-06/11在河南省新乡市主办第九届全国消化系恶性病变介入诊疗研讨会暨内镜/介入新技术论坛。本次会议由河南省抗癌协会、河南省消化内镜学会、河南省医学会介入治疗专业分会具体承办, 《中华放射学杂志》、《中华消化内镜学杂志》、《世界胃肠病学杂志》、《介入放射学杂志》、《微创医学杂志》以及《医学信息内外科学杂志》共同参与协办。会议将着重介绍消化系病变内镜治疗、介入放射学治疗、肿瘤内外科治疗的新理论、新技术和新方法, 为各相关交叉学科之间的相互交流和研讨搭建一个平台。本次会议拟安排相关学科的著名专家围绕食管、胆管、胃肠道等消化系管腔内支架治疗应用技术和发生的问题以及消化系病变、门静脉高压、胆道结石等疾病的消化内镜、介入放射、内外科治疗新进展等热点课题进行精彩演讲及深入研讨。会议还将邀请美国、德国和韩国专家介绍相关领域的技术进展并安排内容丰富的手术演示。参会者将授予国家级一类继续医学教育学分10分。

1 征文内容

(1)消化系恶性病变内镜治疗、介入放射治疗、外科治疗、肿瘤化学治疗、生物治疗及免疫治疗等;(2)消化系良性病变, 如: 门静脉高压、胆管结石、消化系出血等的内镜及介入新技术应用;(3)消化系疾病诊治前沿交叉学科与消化介入诊治新技术相关的论著、文献综述、临床经验、个案报告等各类稿件。

2 投稿要求

(1)专题讲座由组委会约稿, 也可自荐, 需全文;(2)论著需1000字以内的标准论文摘要, 包括目的、方法、结果与结论四要素。经验交流、短篇报道等全文限1000字以内;(3)所有稿件内容应科学、创新、实用、数据准确, 书写规范, 稿件应是未发表过的论文。优秀论文将安排在国家级杂志上发表。(4)所有稿件一律要求电脑打印(Word格式), 邮寄者需附软盘, 特别鼓励用E-mail投稿(以附件Word格式);(5)截稿日期: 2009-09-31。

3 联系方式

杨瑞民, 453100, 河南省卫辉市健康路88号, 新乡医学院第一附属医院介入科. y-rmin@163.com, 电传: 0373-4402942, 手机: 13903805978

梁宝松, 450003, 河南省郑州市纬五路7号, 河南省人民医院内镜科. lbaosong@hotmail.com, 电话: 0371-65063502