**曲美布汀联合氟西汀治疗功能性消化不良的临床观察**

李桂红 蒋波涛 唐先富 李福兵\* 廖建生\*晏喻婷 周洲

广州中医药大学附属北碚中医院 脾胃科 临床药学部\*

邮编400711

（作者简介：李桂红，女，1985年生，河北邢台，医学硕士，从事消化、消化内窥镜临床诊疗及研究工作）

[摘要]目的：探讨曲美布汀联合氟西汀治疗功能性消化不良的临床疗效及安全性。方法：将94例功能性消化不良患者随机分成曲美布汀组（A组），氟西汀组（B组）和曲美布汀联合氟西汀治疗组（C组）。并对三组进行疗效及安全性比较。结果：单纯曲美布汀组总有效率为68.7%，单纯氟西汀组总有效率为59.4%，曲美布汀联合氟西汀治疗组总有效率为90.3%，明显高于单独使用曲美布汀或单独使用氟西汀组，其差异具有统计学意义（P<0.05）。曲美布汀联合氟西汀治疗功能性消化不良疗效明显优于单独用药。三组均未见明显的不良反应。结论：曲美布汀联合氟西汀治疗治疗功能性消化不良疗效满意，安全，值得临床推广应用。

**Trimebutine combined fluoxetine treatment of functional dyspepsia observation**

LI guihong Jiang botao Tang xianfu Li fubin\*  Lao jiansheng\* Yanyuting Zhouzhou

Chinese Medicine Hospital Affiliated Guangzhou University of Chinese Medicine

Beibei Chongqing Stomach Branch Department of Clinical Pharmacy \*  400711

Abstract: Objective: To investigate Trimebutine combined fluoxetine treatment of functional dyspepsia clinical efficacy and safety.

Methods: 94 cases of patients with functional dyspepsia were randomly divided into Trimebutine group (A), fluoxetine group (B) and fluoxetine Trimebutine combined treatment group (C). And three groups compared the efficacy and safety.

Result: A simple Trimebutine total effective rate was 68.7%, total effective rate was fluoxetine alone 59.4% Trimebutine combined fluoxetine treatment group total effective rate was 90.3%, significantly higher than the song alone Trimebutine or fluoxetine alone group, the difference was statistically significant (P<0.05), trimebutine combined fluoxetine treatment of functional dyspepsia were significantly better than medication alone. Three groups showed no significant adverse reactions.

Conclusion: Trimebutine combined fluoxetine treatment of functional dyspepsia were satisfactory, safe, worthy of clinical application. Keywords: functional dyspepsia Trimebutine clinical efficacy of fluoxetine.

Keywords: functional dyspepsia ,Trimebutine, , fluoxetine , clinical effect.

[关键词] 功能性消化不良 曲美布汀 氟西汀 临床疗效

功能性消化不良（Functional dyspepsin，FD）是指具有胃肠道功能紊乱引起的症状，而经检查排除引起这些症状的器质性病变的临床综合征，是临床极常见的一种功能性胃肠病。在我国，其发病率占消化科门诊人数30-40%以上[1]。在西方发达国家FD也占消化疾病20-30%。其发病率高，但病因尚未完全明了。目前临床上对FD治疗尚无统一的标准方案。现有的文献资料多从提高胃肠动力、抑制胃酸分泌、神经系统或胃肠激素调节等方面加以治疗。通过对本院2012年1月—2015年12月收治的94例FD患者分别予以单纯曲美布汀，单纯氟西汀和曲美布汀联合氟西汀治疗进行临床疗效对照，报告如下。

1. 资料与方法

1.1一般资料：

筛选2012年1月—2015年12月在本院脾胃科门诊接受治疗的94例FD患者。符合功能性胃肠病罗马III诊断标准：有不同程度的餐后饱胀不适、上腹胀满、早饱、恶心、呕吐、厌食、上腹痛和反酸、嗳气等症状。诊断前上述症状出现至少6个月，近3个月满足以上标准。排除标准：⑴就诊前1周胃镜检查有胃、食管等器质性病变者；⑵ 1周前使用其他同类药物的者；⑶排除肝肾心脏功能不全，肿瘤、胆道、胰腺疾病，糖尿病，腹部手术史，过敏史，慢性肠道炎性疾病史，孕妇，哺乳期妇女，精神病等。共纳入研究94例，男41例，女性53例，平均年龄48.6±12.3年，病程1—20年，平均病程4.2±3.7年。入选所有患者均自愿加入临床研究且签署知情同意书。

1.2方法：

1.2.1运用数字随机分组，将94例FD患者按就诊编号分曲美布汀组（A组）31例，氟西汀组（B组）32例，曲美布汀联合氟西汀治疗治疗组（C组）31例。三组患者年龄、性别、病程等临床资料比较差异无统计学意义（P>0.05），具有可比性。

1.2.2 入选的所有患者在治疗前1周停用对本疗效评价有影响的药物，如H2受体拮抗剂、质子泵抑制剂、消化酶、抗胆碱能药物及其他胃动力促进剂等。疗程中均禁止吸烟、饮酒、饮茶等。

A组：曲美布汀（山西安特制药有限公司 ），0.1g 3次/日。

B组：氟西汀（苏州礼来制药有限公司 ），2.0mg 1次/日。

C组：曲美布汀 0.1g 3次/日+氟西汀 2.0mg 1次/日。疗程均为4周，一个疗程后评价疗效。

1.2.3疗效判断：用药前后随访并记录患者餐后饱胀不适、上腹胀满、早饱、恶心、呕吐、厌食、上腹痛和反酸、嗳气等症状。治疗前后行血尿大便常规、肝肾功能、心电图等检查。观察患者服药过程中的不良反应。治疗前后计算临床症状积分，无症状0分，需要提醒患者有意识症状存在者1分，有症状不影响日常工作者2分，症状重且持续存在影响工作为3分。

1.2.4 疗效评估：显效：临床症状积分减少≥75%。有效：临床症状积分减少50-75%，无效：临床症状积分减少＜50%或症状加重。总有效率=显效率+有效率。

1.2.5统计学处理：采用SPSS 13.0统计学软件对各项资料统计分析，使用t及x2检验，P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1通过三组患者进行治疗前后统计学分析发现，三组患者服药后临床症状均有不同程度改善，C组治疗后与A、B组临床症状积分改善比较，差异具有统计学意义（P<0.05）（表1），C组患者总有效率明显高于A、B组，差异具有统计学意义（P<0.05）（表2）。

表1三组治疗前后主要临床症状积分变化的比较

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | **组别** |  | **例数** | **餐后饱胀** | **上腹胀满** | **早饱** | **恶心** | **呕吐** | **厌食** | **上腹痛** | **嗳气** | | **A组** | **治疗前**  **治疗后** | **31** | **2.6±1.1** | **2.6±0.5** | **2.6±1.1** | **2.4±0.4** | **2.3±0.7** | **1.8±1.1** | **2.6±0.2** | **2.7±1.1** | | **1.9±0.8** | **2.0±0.8** | **2.0±0.6** | **2.0±0.7** | **2.1±0.6** | **1.7±0.1** | **2.4±0.2** | **2.3±0.5** | | **B组** | **治疗前**  **治疗后** | **32** | **2.8±1.2** | **2.7±0.6** | **2.4±0.4** | **2.2±0.3** | **2.3±0.7** | **1.8±0.3** | **2.9±1.0** | **2.1±0.8** | | **1.9±0.7** | **1.8±0.9** | **2.3±0.3** | **2.0±0.7** | **2.0±0.6** | **1.7±0.2** | **2.6±0.5** | **2.0±0.3** | | **C组** | **治疗前**  **治疗后** | **31** | **2.6±1.3** | **2.7±0.4** | **2.4±0.6** | **2.2±0.5** | **2.3±0.7** | **1.8±0.3** | **2.9±0.9** | **2.1±0.7** | | **1.3±0.6** | **0.7±0.8** | **1.4±0.8** | **1.6±0.6** | **1.3±0.5** | **1.6±0.8** | **1.5±0.6** | **1.3±0.9** | |

\*A、B、C三组治疗前症状积分比较（P>0.05） # C组治疗后与A、B组症状积分比较（P<0.05）

2.2三组服药均未见明显不良反应。A组有2例患者服药过程中出现腹痛，轻度腹泻，未经治疗自行缓解，B组有4例患者出现服药后乏力，头晕症状，C组有7例出现服药后乏力，头晕，精神差，嗜睡，症状轻微，无需处理。

表2 三组疗效比较

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 组别 | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 |
| A组 | 31 | 9(29.0%) | 12(39.7%) | 10(32.3%) | 21(68.7%) |
| B组 | 32 | 8(25.0%) | 13(34.4%) | 13(40.6%) | 19(59.4%) |
| C组 | 31 | 11(61.3%) | 9(29.0%) | 3(9.7%) | 28(90.3%) |

C组与A、B组比较（P<0.05）

3 讨论

3.1 FD是胃肠道非器质性病变的临床综合征，其发病率高，国外报道FD的发病率为19-41%，国内占消化门诊20-40%[1]。该疾病的病因及发病机制目前尚未完全明了，相关研究认为引起FD可能因素有：1）胃或十二指肠炎，2）胃肠运动功能障碍，3)胃肠感觉功能异常，4）幽门螺杆菌感染，5）胃电活动异常，6）迷走神经张力低，7）饮食、情绪、心理因素等。目前主要治疗方法有抑制胃酸分泌、调节胃肠功能、胃黏膜保护剂、助消化药、抗焦虑抑郁药等。但现有药物治疗方案疗效报道不一致，循证医学证据力不足，尚缺乏有效的治疗方法。胃肠动力障碍是FD的发病机制之一，促胃动力药在动力障碍样型消化不良的患者中有一定疗效。但相关研究表明[6 7 8 9 10 11 12]，尽管促胃动力药（如西沙必利、多潘力酮和甲氧氯普胺等）对FD患者的症状评分与基线比较有所改善，但并不优于安慰剂。促胃动力药疗效不佳的原因，需要更加完善的临床试验来解释。曲美布汀是全胃肠动力调节剂，主要作用于外周胃肠道神经丛阿片受体，对消化道具有兴奋和抑制双重作用。当胃肠处于高动力状态时，曲美布汀作为K阿片样受体激动剂，作用于周围和中枢的迷走和非迷走传入通路中的受体，降低神经兴奋性，抑制胆碱能神经，致乙酰胆碱释放减少，抑制了胃肠运动[2] 。当胃肠处于低动力状态时，曲美布汀激活阿片u受体，作用于肾上腺素受体，抑制肾上腺素释放，并且直接解除了对胆碱能神经的抑制，乙酰胆碱释放增加[6 7 8 9 10 11 13]。以上结果，促进胃肠运动、加强胃与十二指肠功能的协调性，使胃的不规则性运动规律化。同时，曲美布汀还可直接作用于胃肠道平滑肌细胞膜的K+ 、Ca2+通道，选择性的阻滞了Ca2+的内流或K+的外流，降低或增加患者伤害性感受的阈值，从而调节胃肠道肌群的活动，缓解症状。本临床研究表明单纯使用曲美布汀治疗组临床疗效低于联合组，且对比分析差异具有显着性（P<0.05）。

3,2 近年，国内有对FD患者进行焦虑与抑郁的研究，发现FD患者中26.3%有焦虑情绪，31.7%有抑郁情绪。FD患者的焦虑、抑郁评分显著高于正常人群水平，而且消化不良症状程度与焦虑、抑郁分数成正相关[5]。其他一些国内外的研究结果也相似[10 11]。抗精神病药对FD的治疗是近年的一个热点。氟西汀是高选择性5-羟色胺再摄取抑制剂，5-羟色胺受体的激活在许多组织中起重要的调节作用,包括中枢神经系统、心脏、胃肠道、肾上腺及膀胱[2 3 4 12 16 17 18 19]。5-羟色胺既是一种神经递质,又是一种血管活性物质,在中枢系统和周围组织中起着多种生理作用。可通过不同的受体亚型分别作用于胃肠道和神经系统,改善患者抑郁、焦虑的心理状态,调节胃肠道的运动功能。同时，也可阻断FD患者的躯体症状和精神心理因素相互作用而造成的恶性循环,降低了复发率[2 3 5]。FD目前并无特效药物治疗。本研究表明，单独使用氟西汀组与单纯使用曲美布汀疗效相当，对比分析差异无显著性（P>0.05）。因此，治疗上需以综合治疗为基础，同时针对患者的症状特点予个体化治疗。需要对生活方式及心理健康进行指导，联合抗抑郁能取得较好临床效果。

4 结论 曲美布汀联合氟西汀治疗治疗功能性消化不良疗效满意、安全，值得临床进一步观察。其真正疗效，还有待大型的临床多中心随机对照研究来检验。

参考文献

[1] 徐克成,江石湖.消化病现代治疗.上海:上海科技教育出版社,2001:51.

[2] 谭东毅,姚宏昌.功能性消化不良的胃内24 h 胆汁监测和胃动力研究.中华消化杂志, 2002,2（5:）：313-314.

[3] 李淑德.多潘立酮片治疗功能性消化不良的临床研究.中华消化杂志, 2003, 23(4): 222.

[4 ] 侯晓华.开展对功能性消化不良的病理生理研究.中华消化杂志,2003, 23(2): 69.

[5] 田虹,周汉建,戈兰,等.功能性消化不良患者焦虑和抑郁调查分析.广东医学, 1999, 20: 859.

[6] MoayyediP, Soo S,Deeks J, et a.l Systematic review: Antacids,H2-re-ceptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia.AlimentPharmacolTher, 2003, 17: 1215-1227.

[7] simon EJ.Opioid receptors and opioid endogenous peptid-os. C[Medicinal Research Reviews](http://scholar.cnki.net/result.aspx?q=%e6%9d%a5%e6%ba%90%3a(Medicinal+Research+Reviews)" \t "_self), 1991, Vol.11 (4), pp.357-374CrossRef.

[8] Delvaux M,Wingate.Trimebutine: Mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. Journal of International Medical Research.1997,25 (5):225-46.

[9] BytzerP.H\* 2 receptorantagonists and prokinetics in dyspepsia: a crit-ical review.Gut, 2002, 50( Suppl4): iv58-62.

[10] Timmons S, Liston R,Moriarty KJ, et a.l Functional dyspepsia: motorabnormalities, sensory dysfunction, and therapeutic options. Am J Gas-troentero,l 2004, 99: 739-749.

[11] Hallerback B, Bommelaer G, Bredberg E,et a.l Does finding study of Mosapride in functional dyspepsia: A placebo-controlled, randomizedstudy.AlimentPharmacolTher, 2002, 16: 959-967.

[12]周德平,金海铃.功能性消化不良病人治疗前后心理状况对照比较.健康心理学杂志,1998,6:18-20.

[13] Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, et al. Gastrointestinal tractsymptoms and sel-f reported abuse: a population-based study. Gas-troenterology,1994,107:1040-1045.

[14] 王顺,刘云. [马来酸曲美布汀联合酪酸梭菌活菌治疗腹泻型肠易激综合征疗效观察](http://www.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?filename=ZWYY201310091&dbcode=CJFD&dbname=CJFD2013&v=" \t "_blank)[J]. 中国现代药物应用. 2013, (10).106-107C.

[15] 李培勇. [马来酸曲美布汀治疗便秘型肠易激综合征的疗效观察](http://www.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?filename=PLHY201321050&dbcode=CJFD&dbname=CJFD2013&v=" \t "_blank)[J]. 临床合理用药杂志 2013, (21),62.

[16]万蝶云,钟承彪. [曲美布汀治疗功能性消化不良疗效观察](http://www.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?filename=QQHB200612018&dbcode=CJFD&dbname=cjfd2006&v=" \t "_blank)[J]. 齐齐哈尔医学院学报. 2006,(12), 1439-1440.

[17] 王运发. [曲美布汀联合复方消化酶治疗功能性消化不良疗效观察](http://www.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?filename=QKYX200905031&dbcode=CJFD&dbname=CJFD2009&v=" \t "_blank)[J]. 中国全科医学. 2009, (05), 415-416.

[18] 刘新光. [功能性胃肠疾病的药物治疗](http://www.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?filename=SYNK200503047&dbcode=CJFD&dbname=CJFD2005&v=" \t "_blank)[J]. 中国实用内科杂志. 2005(03), 277-280.

[19] 范筱. [盐酸氟西汀治疗功能性消化不良136例临床观察](http://www.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?filename=EBED200609019&dbcode=CJFD&dbname=cjfd2006&v=" \t "_blank)[J]. 临床医学. 2006(09).29-30.