

米氮平治疗严重功能性消化不良22例

宋军民, 郝庆, 李岩, 李卉, 彭淼

宋军民, 郝庆, 李岩, 李卉, 中国医科大学附属盛京医院消化内科 辽宁省沈阳市 110004

彭淼, 中国医科大学附属盛京医院心理门诊 辽宁省沈阳市 110004

作者贡献分布: 本研究由宋军民与李岩共同设计; 研究过程由宋军民与郝庆操作完成; 数据分析由宋军民与李卉完成; 论文写作由宋军民、李岩及彭淼共同完成。

通讯作者: 李岩, 教授, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院消化内科。

yanli0227@126.com

电话: 024-96615-26111

收稿日期: 2011-08-01 修回日期: 2011-09-03

接受日期: 2011-09-26 在线出版日期: 2011-09-28

Efficacy assessment of mirtazapine in the treatment of severe functional dyspepsia: an analysis of 22 cases

Jun-Min Song, Qing Hao, Yan Li, Hui Li, Miao Peng

Jun-Min Song, Qing Hao, Yan Li, Hui Li, Department of Gastroenterology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China
Miao Peng, Clinic of Psychology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Professor Yan Li, Department of Gastroenterology, Shengjing Hospital of China Medical University, Sanhao Street 36, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. yanli0227@126.com

Received: 2011-08-01 Revised: 2011-09-03

Accepted: 2011-09-26 Published online: 2011-09-28

Abstract

AIM: To assess the efficacy of mirtazapine in the treatment of severe functional dyspepsia (FD).

METHODS: Forty-four patients with severe FD were randomly and equally assigned into two groups and treated by conventional therapy and conventional therapy in combination with mirtazapine, respectively. Symptom scoring and depression/anxiety tests were performed before and after the treatment, and the treatment response was evaluated.

RESULTS: Mirtazapine significantly decreased FD-associated symptom scores (EPS and PDS: both $P < 0.01$; FD patients with anxiety or depression: $P < 0.001$) and depression/anxiety

scores (HAMD: $P < 0.001$; HAMA: $P < 0.05$). The response rate was significantly higher in patients treated by conventional therapy in combination with mirtazapine than in those treated by conventional therapy alone (81.8% vs 13.6%, $P < 0.001$). Mild side effects occurred in four patients treated with mirtazapine, and the incidence was 18.2%.

CONCLUSION: Mirtazapine has good efficacy and few side effects in the treatment of severe FD.

Key Words: Functional dyspepsia; Mirtazapine; Efficacy assessment

Song JM, Hao Q, Li Y, Li H, Peng M. Efficacy assessment of mirtazapine in the treatment of severe functional dyspepsia: an analysis of 22 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(27): 2895-2899

摘要

目的: 评价米氮平治疗严重功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 的疗效。

方法: 44例严重FD患者随机分成2组(每组22例), 分别接受常规治疗和常规治疗+米氮平; 所有患者治疗前后均进行FD症状评分和抑郁/焦虑测试(HAMD和HAMA评分), 并分析治疗后的改善情况。

结果: 米氮平能显著改善FD患者的症状评分 (EPS和PDS亚型: $P < 0.01$, FD伴焦虑或抑郁组: $P < 0.001$) 和抑郁/焦虑评分 (HAMD评分: $P < 0.001$, HAMA评分: $P < 0.05$), 常规治疗+米氮平和常规治疗对严重FD的显效率分别为81.8%和13.6%, 两者差异显著 ($P < 0.001$); 米氮平组4例患者发生轻度不良反应, 发生率为18.2%。

结论: 米氮平治疗严重FD的疗效良好, 不良反应较轻, 可作为治疗用药之一。

关键词: 功能性消化不良; 米氮平; 疗效分析

宋军民, 郝庆, 李岩, 李卉, 彭淼. 米氮平治疗严重功能性消化不良22例. *世界华人消化杂志* 2011; 19(27): 2895-2899

■背景资料

功能性消化不良 (FD) 是一种常见疾病, 常规治疗包括抑酸和促进胃肠动力等, 但疗效并不理想。近年来的研究表明, 抗抑郁药可用于FD的治疗, 但其确切疗效仍需进一步评价。

■同行评议者

邵先玉, 主任医师, 泰山医学院附属医院消化内科

■ 研发前沿

近年来临床上开展了应用抗抑郁药治疗FD的试验,但其疗效存在差异。米氮平是一种新型的抗抑郁药物,其机制为5-羟色胺能和去甲肾上腺素能双重作用。米氮平治疗FD可能具有良好的疗效,但相关临床研究很少。

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2895.asp>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种常见的胃和十二指肠功能紊乱的症候群,国外一份系统评价显示人群中FD的患病率为11.5%-14.7%,国内调查的结果为23.5%。临床上主要表现为上腹痛、餐后饱胀、早饱、上腹灼热感和恶心呕吐等症状,各种生化及内镜检查无明显异常。根据罗马III诊断标准,该病可分为上腹痛综合征(epigastric pain syndrome, EPS)和餐后不适综合征(postprandial distress syndrome, PDS)。部分患者上述症状反复发作,对常规药物治疗反应较差,严重影响了患者的工作和生活。近年来的研究表明,抗抑郁药物对FD可能具有良好的疗效,现将我科应用米氮平治疗严重FD的资料总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取我科2008-03/2010-03门诊和病房诊断的严重FD患者44例,年龄为23-54周岁,病程为1.5-8.0年,随机分成常规治疗组和常规治疗+米氮平组(每组各22例)。所有患者诊断前均进行胃镜和上腹超声检查,FD诊断符合罗马III标准;对FD患者的8个症状:上腹痛、餐后饱胀、上腹灼热感、早饱、恶心、呕吐、嗝气、上腹胀,按照强度进行分级(评分),0级(0分):无症状;1级(1分):轻度,症状存在但并不令人受窘;2级(2分):中度,症状令人受窘,但并不影响日常活动;3级(3分):严重,是指症状干扰日常活动,本研究患者入选条件为至少一项症状评分为3级(3分),且症状总分 ≥ 12 分。44例患者中EPS亚型和PDS亚型各22例;治疗前均进行汉密尔顿抑郁量表(HAMD, 17项; ≥ 17 分诊断为抑郁)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA, 14项; ≥ 14 分诊断为焦虑)测试;两组的构成情况无明显差异(表1)。

1.2 方法 常规治疗组包括兰索拉唑片(30 mg 每日1次口服)、伊托必利片(50 mg 每日3次口服);常规治疗+米氮平组在常规治疗的基础上增加米氮平片口服(从15 mg/d起量3 d后达到30 mg/d治疗剂量)。治疗后每2 wk门诊复诊1次,记录症状缓解情况和不良反应等情况,疗程为8 wk。疗程结束后重新进行症状积分评价(症状积分的改善值 = 治疗前积分 - 治疗后积分;症状积分改善率 = 症状积分改善值/治疗前积分;治疗结局:改善率 $\geq 75\%$ 为治愈,50%

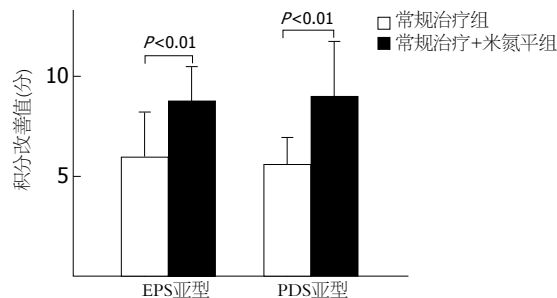


图1 常规治疗组和常规治疗+米氮平组EPS和PDS亚型治疗后症状积分的改善值。

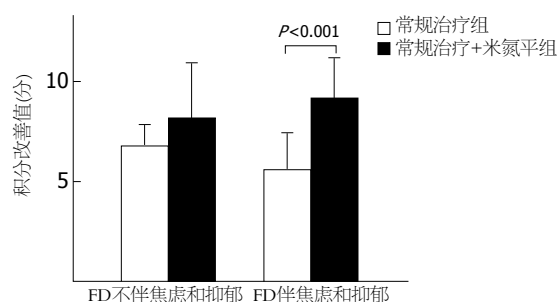


图2 常规治疗组和常规治疗+米氮平组伴和不伴焦虑/抑郁治疗后症状积分的改善值。

\leq 改善率 $<75\%$ 为有效, $25\% \leq$ 改善率 $<50\%$ 为缓解, $<25\%$ 为无效,显效率 = [治愈+有效]/总例数 $\times 100\%$)和抑郁/焦虑测试,并检查血常规、肝功能和肾功能。

统计学处理 计量资料表示为mean \pm SD, 统计分析采用SPSS13.0软件,计数资料比较采用Mann-Whitney U检验,计量资料比较采用卡方检验或Fisher确切概率法, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 8 wk疗程结束后常规治疗组和常规治疗+米氮平组患者FD症状积分的改善 8 wk疗程结束后,常规治疗组症状积分减少(5.6 ± 1.8)分,常规治疗+米氮平组症状积分减少(8.7 ± 2.3)分,两者差异显著($P < 0.001$)。FD患者中EPS亚型:常规治疗组症状积分减少(5.8 ± 2.2)分,常规治疗+米氮平组症状积分减少(8.7 ± 1.6)分,两者差异显著($P < 0.01$);PDS亚型:常规治疗组症状积分减少(5.4 ± 1.3)分,常规治疗+米氮平组症状积分减少(8.8 ± 2.8)分,两者差异显著($P < 0.01$,图1)。FD不伴焦虑和抑郁:常规治疗组症状积分减少(6.5 ± 1.0)分,常规治疗+米氮平组症状积分减少(8.0 ± 2.9)分,两者差异不显著($P > 0.05$);FD伴焦虑和/或抑郁:常规治疗组症状积分减少(5.4 ± 1.9)分,

表 1 两组患者治疗前的一般资料 ($n = 22$)

分组	男/女(n)	年龄(岁)	EPS(n)	PDS(n)	抑郁和/或焦虑(n)	FD症状评分(分)
常规治疗组	10/12	37.2 ± 8.3	12	10	18	15.5 ± 1.7
常规治疗+米氮平组	8/14	35.4 ± 8.2	10	12	15	15.0 ± 2.1

表 2 两组患者的治疗结局 ($n = 22$)

治疗结局	常规治疗组					常规治疗+米氮平组				
	治愈	有效	缓解	无效	显效率(%)	治愈	有效	缓解	无效	显效率(%)
临床亚型										
EPS	0	3	7	2	25.0	1	8	1	0	90.0 ^b
PDS	0	0	10	0	0.0	1	8	2	1	75.0 ^b
抑郁和/或焦虑										
无	0	0	4	0	0.0	0	5	1	1	71.4 ^a
有	0	3	13	2	16.7	2	11	2	0	86.7 ^b
总计	0	3	17	2	13.6	2	16	3	1	81.8 ^b

Fisher确切概率法, ^a $P = 0.05$, ^b $P < 0.001$.

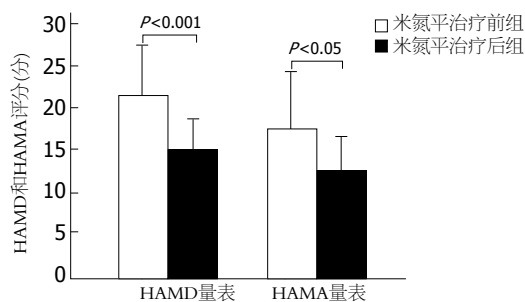


图 3 FD伴抑郁和/或焦虑的患者经米氮平治疗后HAMD和HAMA评分的变化。

常规治疗+米氮平组症状积分减少(9.1 ± 1.9)分, 两者差异显著($P < 0.001$, 图2)。

2.2 8 wk疗程结束后常规治疗组和常规治疗+米氮平组的治疗结局 常规治疗+米氮平和常规治疗对严重FD的总显效率分别为81.8%和13.6%, 两者差异显著($P < 0.001$); 常规治疗+米氮平和常规治疗对严重FD伴焦虑和/或抑郁的显效率分别为86.7%和16.7%, 两者差异显著($P < 0.001$); 常规治疗+米氮平和常规治疗对EPS的显效率分别为90%和25%, 两者差异显著($P < 0.001$), 常规治疗+米氮平和常规治疗对PDS的显效率分别为75%和0%, 两者差异显著($P < 0.001$)。

常规治疗+米氮平和常规治疗对严重FD不伴焦虑和抑郁的显效率分别为71.4%和0%, 两者差异不显著($P = 0.05$)。常规治疗组和常规治疗+米氮平组内部各临床亚型以及伴和不伴抑郁/焦虑之间显效率无显著差异($P > 0.05$, 表2)。

■ 相关报道

抗抑郁药治疗FD的疗效存在差异, van Kerkhoven LA等临床试验表明, 文拉法辛治疗FD的疗效并不优于安慰剂组; Van Oudenhove等认为, 米氮平具有“胃肠道友好”的不良反, 对FD可能具有良好的疗效, 但尚未得到临床试验的证实。

2.3 米氮平对于严重FD伴抑郁和/或焦虑的改善 本研究中常规治疗+米氮平组15例患者合并抑郁和/或焦虑, HAMD评分: 米氮平治疗前为(21.8 ± 5.8)分, 米氮平治疗后为(15.2 ± 3.7)分, 两者差异显著($P < 0.001$); HAMA评分: 米氮平治疗前为(17.5 ± 7.1)分, 米氮平治疗后为(12.8 ± 3.9)分, 两者差异显著($P < 0.05$, 图3)。

2.4 药物不良反应 常规治疗+米氮平组22例患者, 4例于治疗第2-3周出现不良反应, 发生率为18.2%; 表现为头晕、头痛、嗜睡、口干、食欲增加等, 症状为轻度, 不影响治疗。常规治疗组无不良反应发生。疗程结束后, 所有患者的血常规、肝功能和肾功能均无异常。

3 讨论

部分FD与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)重叠, 提示与IBS有相似发病机制^[1]。FD的发病机制尚不清楚, 以往研究认为与胃十二指肠动力障碍^[2]、内脏过度敏感^[3]、胃底的容受性下降^[4]、幽门螺杆菌感染^[5]等因素有关, 近年来, 精神心理因素与FD关系的研究备受重视。FD患者中抑郁、焦虑、睡眠紊乱等情绪障碍的发生率明显增高, 且这些因素常常共同存在, 互相影响^[6-8]; 本研究中, 75%的FD患者伴有焦虑和/或抑郁, 比以往报道的患病率略高^[6,9], 可能与本研究患者的纳入标准较严有关。研究表明, 肠道神经系统与中枢神经系统能够相互传递信息、双向调节, 焦虑和抑郁等心理因素能通过脑-肠

■创新盘点

本研究应用米氮平治疗严重FD, 并按FD亚型以及有无焦虑/抑郁分组, 观察不同分组的治疗反应, 系统全面的评价了米氮平对严重FD的疗效。

轴作用于胃肠道, 引起迷走神经兴奋性降低, 继而通过胃肠动力减弱、内脏敏感性增加等机制引起消化不良症状的发生^[10,11]。

FD的常规治疗包括抑酸、促进胃肠动力等, 但其疗效并不理想, 本研究中常规治疗组的显效率仅为13.6%, 大多数患者症状反复发作。基于抗抑郁药能降低心理症状(尤其是焦虑和抑郁)的严重程度, 具有中枢止痛作用以及上消化系统局部药理作用, 临床上开展了应用抗抑郁药治疗FD的试验, 取得了较好的疗效, 但证据有限^[12-14]; 而且有研究证实, 某些抗抑郁药如文拉法辛, 对FD并无良好的疗效^[15], 这可能与不同临床试验应用的药物和受试者的构成情况(对应不同的发病机制)不同有关, 其确切疗效仍需进一步评价。Van Oudenhove等^[16]认为, 米氮平具有对“胃肠道友好”的不良反应, 治疗FD可能具有良好的疗效, 但目前相关临床研究很少。米氮平片剂是一种新型的抗抑郁药物, 他对抑郁和焦虑具有显著的缓解作用^[17], 在本研究中亦得到证实。米氮平的机制为5-羟色胺能和去甲肾上腺素能双重作用, 研究发现中枢5-羟色胺和去甲肾上腺素受体参与胃肠道的动力、感觉和分泌等活动, 与FD的发病密切相关^[18]。本研究中常规治疗+米氮平对EPS和PDS两个FD亚型以及FD伴焦虑和/或抑郁患者症状积分的改善情况和显效率均明显优于常规治疗组, 这些结果提示米氮平治疗严重FD具有良好的疗效, 同时也说明焦虑和抑郁在FD发病中的重要作用。在FD不伴有焦虑和抑郁的患者中, 常规治疗+米氮平能减少FD症状积分, 虽无显著性差异($P>0.05$), 但显效率明显高于常规治疗组($P=0.05$), 其原因可能为样本过小。Hashash等^[19]的研究发现, 抗抑郁药物氟哌噻吨(flupenthixol)和美利曲辛(melitracen)对不伴有抑郁和焦虑的FD患者也同样有效, 其原因可能为抗抑郁药能提高中枢对内脏刺激的阈值。米氮平的安全性优于其他抗抑郁药物^[20], 本研究中4例患者出现嗜睡、头晕、口干、食欲增加等症状, 且症状较轻, 一般不影响治疗; 而且8 wk疗程结束后血常规、肝功能和肾功能均无异常。

总之, 本研究提示, FD常伴有焦虑和/或抑郁, 抗抑郁药米氮平对于FD具有疗效良好, 不良反应少等特点, 因而可以作为严重FD的治疗用药之一。更大的试验样本、远期疗效的观察以及米氮平治疗FD的具体机制尚需做进一步研究。

4 参考文献

- Cremonini F, Talley NJ. Review article: the overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome -- a tale of one or two disorders? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 7: 40-49
- Mizuta Y, Shikuwa S, Isomoto H, Mishima R, Akazawa Y, Masuda J, Omagari K, Takeshima F, Kohno S. Recent insights into digestive motility in functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1025-1040
- Keohane J, Quigley EM. Functional dyspepsia: the role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2672-2676
- Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 115: 1346-1352
- Ruiz García A, Gordillo López FJ, Hermosa Hernán JC, Arranz Martínez E, Villares Rodríguez JE. [Effect of the Helicobacter pylori eradication in patients with functional dyspepsia: randomised placebo-controlled trial]. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 401-405
- Li Y, Nie Y, Sha W, Su H. The link between psychosocial factors and functional dyspepsia: an epidemiological study. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 1082-1084
- Lacy BE, Everhart K, Crowell MD. Functional dyspepsia is associated with sleep disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 410-414
- De la Roca-Chiapas JM, Solís-Ortiz S, Fajardo-Araujo M, Sosa M, Córdova-Fraga T, Rosa-Zarate A. Stress profile, coping style, anxiety, depression, and gastric emptying as predictors of functional dyspepsia: a case-control study. *J Psychosom Res* 2010; 68: 73-81
- Magni G, di Mario F, Bernasconi G, Mastropaolo G. DSM-III diagnoses associated with dyspepsia of unknown cause. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1222-1223
- Mayer EA, Tillisch K, Bradesi S. Review article: modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 919-933
- Chua AS. Reassessment of functional dyspepsia: a topic review. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2656-2659
- Talley NJ, Herrick L, Locke GR. Antidepressants in functional dyspepsia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 5-8
- Hojo M, Miwa H, Yokoyama T, Ohkusa T, Naga-hara A, Kawabe M, Asaoka D, Izumi Y, Sato N. Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressive agents: systematic review. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1036-1042
- Barry S, Dinan TG. Functional dyspepsia: are psychosocial factors of relevance? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2701-2707
- van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Aparicio N, De Boer WA, Van den Hazel S, Tan AC, Witteman BJ, Jansen JB. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 746-752; quiz 718
- Van Oudenhove L, Tack J. Is the antidepressant venlafaxine effective for the treatment of functional dyspepsia? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 74-75
- Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev* 2001; 7: 249-264
- O'Mahony S, Dinan TG, Keeling PW, Chua AS.

- Central serotonergic and noradrenergic receptors in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2681-2687
- 19 Hashash JG, Abdul-Baki H, Azar C, Elhajj II, El Zahabi L, Chaar HF, Sharara AI. Clinical trial: a randomized controlled cross-over study of flupenthixol + melitracen in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1148-1155
- 20 Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression: systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2010; 24: 35-53

■同行评价

本研究系统全面地分析了米氮平治疗严重FD的疗效, 对临床治疗具有指导作用。

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的496位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。