

右佐匹克隆联合氟哌噻吨美利曲辛 治疗胆汁反流性胃炎并睡眠障碍的疗效与安全性研究

薛茜, 张欢欢, 李海燕

陕西省核工业二一五医院老年病科, 陕西 咸阳 712000

【摘要】 目的 探讨右佐匹克隆联合氟哌噻吨美利曲辛治疗胆汁反流性胃炎(BRG)并睡眠障碍的疗效及安全性。方法 将陕西省核工业二一五医院老年病科2018年1月至2019年4月收治的89例BRG并睡眠障碍患者作为研究对象,按随机数表法分为对照组44例和观察组45例,对照组患者给予雷贝拉唑联合右佐匹克隆治疗,观察组患者在对照组治疗基础上予以氟哌噻吨美利曲辛治疗,持续治疗8周。比较两组患者的治疗效果和不良反应发生情况;于治疗前及治疗8周后根据患者临床资料评估其临床症状评分,并使用匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)和Epworth嗜睡量表(ESS)评估患者睡眠质量。结果 观察组患者的治疗总有效率为95.56%,明显高于对照组的79.55%,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者的反流、胃灼烧、胸骨后疼痛等症状评分分别为(0.56±0.15)分、(0.61±0.17)分、(0.59±0.16)分,明显低于对照组的(0.88±0.20)分、(0.93±0.23)分、(0.91±0.21)分,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者的PSQI评分和ESS评分分别为(3.82±1.02)分、(3.03±0.85)分,明显低于对照组的(5.45±1.50)分、(4.28±1.21)分,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的总不良反应发生率为24.44%,略高于对照组的18.18%,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 右佐匹克隆联合氟哌噻吨美利曲辛可提高胆汁反流性胃炎并睡眠障碍患者的治疗效果,改善患者睡眠质量,且安全性较高。

【关键词】 氟哌噻吨美利曲辛;右佐匹克隆;睡眠障碍;胆汁反流性胃炎;疗效;不良反应

【中图分类号】 R573.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2022)10—1225—04

Efficacy and safety of dexzopiclone combined with flupentixol and melitracen in the treatment of bile reflux gastritis complicated with sleep disorders. XUE Qian, ZHANG Huan-huan, LI Hai-yan. Department of Geriatrics, 215 Hospital of Nuclear Industry of Shaanxi Province, Xi'an 712000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of dexzopiclone combined with flupentixol and melitracen in the treatment of bile reflux gastritis (BRG) complicated with sleep disorders. **Methods** Eighty-nine patients with BRG and sleep disorders who were admitted to the Department of Geriatrics, 215 Hospital of Nuclear Industry of Shaanxi Province from January 2018 to April 2019 were selected as the research subjects. They were divided into a control group (44 cases) and an observation group (45 cases) according to the random number table method. Patients in the control group were treated with rabeprazole combined with dexzopiclone. On the basis of the treatment in the control group, patients in the observation group were additionally treated with flupentixol and melitracen. Both groups were treated for 8 weeks of treatment. Therapeutic effects and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. Clinical symptoms were assessed according to the patients' clinical data before treatment and after 8 weeks of treatment. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and Epworth Sleepiness Scale (ESS) were used to evaluate the sleep quality. **Results** The total response rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (95.56% vs 79.55%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the scores of reflux, heartburn, and retrosternal pain in the observation group were (0.56±0.15) points, (0.61±0.17) points, and (0.59±0.16) points, significantly lower than (0.88±0.20) points, (0.93±0.23) points, and (0.91±0.21) points in the control group ($P<0.05$). After treatment, PSQI score and ESS score of the observation group were (3.82±1.02) points and (3.03±0.85) points, significantly lower than (5.45±1.50) points and (4.28±1.21) points of the control group ($P<0.05$). The total incidence of adverse reactions in the observation group was 24.44%, slightly higher than 18.18% in the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Dexzopiclone combined with flupentixol and melitracen can improve the therapeutic effects on bile reflux gastritis complicated with sleep disorders, and improve the patients' sleep quality, with high safety.

【Key words】 Flupentixol and melitracen; Dexzopiclone; Sleep disorder; Bile reflux gastritis; Efficacy; Adverse reaction

胆汁反流性胃炎(bile reflux gastritis, BRG)指进入人体十二指肠的物质反向入胃,引发胃黏膜充血水肿等炎症改变。患者临床表现为胃部灼烧感、胃部反酸以及腹部不适等各种症状,若长期忽视,不予以干预,会发展为胃溃疡,严重时可能导致癌变成为胃癌^[1-2]。目前尚不明确导致这种疾病的根本原因或罪魁祸首,相关研究认为,这种疾病极有可能与感染幽门螺杆菌、心理精神因素等有关,被认为是一种心身疾病^[3]。研究表明,消化系统反流性疾病患者多情绪不佳,伴有睡眠障碍,主要表现为白天嗜睡和夜间睡眠潜伏期延长,影响其正常工作和生活^[4]。因此对于 BRG 及睡眠发生障碍的患者需予以重视。氟哌噻吨美利曲辛是一种合剂,在临床中常用于神经衰弱、焦虑等疾病,疗效确切^[5]。右佐匹克隆是临床中常用的一种镇静催眠药物,可有效改善患者睡眠质量^[6]。本研究旨在探讨右佐匹克隆联合氟哌噻吨美利曲辛对 BRG 并睡眠障碍患者临床症状及睡眠障碍的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取陕西省核工业二一五医院老年病科 2018 年 1 月至 2019 年 4 月收治的 89 例 BRG 并睡眠障碍患者为研究对象。纳入标准:①所有患者均符合《中国胃食管反流病专家共识意见》诊断标准^[7];②患者匹兹堡睡眠指数评估量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评分>5 分;③患者认知及言语功能正常,可以理解并参与本研究。排除标准:①患有胃溃疡、十二指肠溃疡、糜烂性十二指肠炎等疾病者;②合并胃癌者;③合并心血管疾病;④合并血液系统疾病。按随机数表法将患者分为观察组 45 例和对照组 44 例。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会审核,所有患者均自愿参加并均签署研究知情协议书。

表 1 两组患者的一般资料比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	病程(年, $\bar{x}\pm s$)
观察组	45	19/26	41.94±7.56	3.35±1.28
对照组	44	20/24	42.35±7.81	3.26±1.23
χ^2/t 值		0.094	0.252	0.338
P 值		0.759	0.802	0.736

1.2 治疗方法 对照组患者常规口服雷贝拉唑(10 mg, 山东新华制药股份有限公司, 国药准字 H20080683) 2 次/d, 10 mg/次;并在睡前口服右佐匹克隆(3 mg, 江苏天士力帝益药业有限公司, 国药准字 H20070069) 1 次/d, 3 mg/次。观察组在对照组治疗的基础上联合氟哌噻吨美利曲辛(氟哌噻吨 0.5 mg 和美利曲辛 10 mg/片, H.Lundbeck A/S, H20171104)治疗, 2 次/d, 剂量为 10.5 mg/次。持续按照此规则给药 8 周。

1.3 观察指标与评价方法 ①临床症状评分:根据相关文献方法^[8]评估两组患者治疗前及治疗 8 周后的临床症状,包括反流、胃灼烧和胸骨后疼痛三个维度。使用 4 级评分法,分为 0 分(无反流、胃灼烧、胸骨后疼痛)、1 分(反流、胃灼烧、胸骨后疼痛症状轻微,不影响生活和工作)、2 分(反流、胃灼烧、胸骨后疼痛症状较明显,影响生活和工作)、3 分(反流、胃灼烧、胸骨后疼痛症状严重,无法正常生活和工作)。②睡眠质量:通过 PSQI 和爱泼沃斯嗜睡量表(Epworth Sleepiness Scale, ESS)评估患者接受治疗前及治疗 8 周后夜间睡眠及日间嗜睡情况,PSQI 包括睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物以及日间功能障碍 7 个维度共 18 个条目,每个维度按 3 级评分法评估,总分为 0~21 分,分数越高,代表患者夜间睡眠质量越差。ESS 共包含 8 个条目,每个条目使用 3 级评分法评估,总分为 0~24 分,分数越高,代表患者日间越容易嗜睡。③不良反应:观察并记录两组患者治疗期间药物不良反应发生情况,包括头晕、口干、口苦、便秘等。

1.4 疗效判定标准 根据相关文献标准^[9]评估两组患者治疗 8 周后临床疗效。显效:原有的反流、胃灼烧和胸骨后疼痛等表现消失,胃镜下见到局部黏膜充血、炎症基本愈合;有效:原有的反流、胃灼烧和胸骨后疼痛等表现好转,胃镜发现局部黏膜充血、炎症明显改善;无效:原有的临床不适感并无改善或者在原来的基础上病情加重。

1.5 统计学方法 本研究使用 SPSS22.0 软件进行数据统计分析。两组患者年龄、病程、治疗效果、症状评分、PSQI 评分、ESS 评分等计量资料以均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内配对采用 t 检验,两组间独立样本采用 t 检验;两组患者性别、治疗效果、药物不良反应等计数资料用例(%)描述,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗效果比较 观察组患者的治疗总有效率为 95.56%,明显高于对照组的 79.55%,差异有统计学意义($\chi^2=3.890, P=0.049<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者的治疗效果比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	45	28	15	2	95.56
对照组	44	21	14	9	79.55

2.2 两组患者治疗前后的反流、胃灼烧和胸骨后疼痛评分比较 治疗前,两组患者的胃反流、灼烧感和胸骨后疼痛评估分数比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的胃反流、灼烧感和胸骨后疼痛评分明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表3 两组患者治疗前后的反流、胃灼烧和胸骨后疼痛评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	反流		胃灼烧		胸骨后疼痛	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	2.42±0.39	0.56±0.15 ^a	2.45±0.37	0.61±0.17 ^a	2.38±0.40	0.59±0.16 ^a
对照组	44	2.37±0.41	0.88±0.20 ^a	2.41±0.38	0.93±0.23 ^a	2.32±0.40	0.91±0.21 ^a
<i>t</i> 值		0.590	8.552	0.503	7.476	0.708	8.097
<i>P</i> 值		0.557	0.001	0.616	0.001	0.481	0.001

注:与本组治疗前比较,^a*P*<0.05。

2.3 两组患者治疗前后的 PSQI 和 ESS 评分比较 治疗前,两组患者的 PSQI 和 ESS 评分比较差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,观察组患者的 PSQI 和 ESS 评分明显低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表4。

表4 两组患者治疗前后的 PSQI 和 ESS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	PSQI		ESS	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	7.79±1.93	3.82±1.02 ^a	6.57±1.64	3.03±0.85 ^a
对照组	44	7.67±1.87	5.45±1.50 ^a	6.46±1.59	4.28±1.21 ^a
<i>t</i> 值		0.298	6.007	0.321	5.650
<i>P</i> 值		0.767	0.001	0.749	0.001

注:与本组治疗前比较,^a*P*<0.05。

2.4 两组患者的药物不良反应发生情况比较 观察组患者的药物总不良反应发生率为 24.44%,略高于对照组的 18.18%,但差异无统计学意义($\chi^2=0.520$, *P*=0.471>0.05),见表5。

表5 两组患者的药物不良反应发生情况比较(例)

组别	例数	头晕	口干	口苦	便秘	总发生率(%)
观察组	45	4	3	2	2	24.44
对照组	44	3	3	0	2	18.18

3 讨论

BRG 发病率较高,相关研究报道慢性胃炎患者中 BRG 发病率高达 22.6%^[10]。正常情况下少量十二指肠液通过反流进入胃部,在胃蠕动下可快速从胃排出,不会损伤胃黏膜,然而机体发生异常病理变化时,反流胆汁过多并滞留于胃内,使得胃黏膜发生损伤,继而引起胃灼烧、恶心、胸骨后疼痛等一系列临床症状。随着医疗水平提高,BRG 检出率也获得较大提升。由于该病可造成严重胃黏膜损伤,甚至可能引起胃癌,故而众多国内外医学者将其作为关注重点。雷贝拉唑的药理作用在于可以阻止人体内胃酸的正常分泌,它还可以附着于人体胃壁表面来影响胃酸分泌酶的正常作用,因而可以有效舒缓 BRG 患者因疾病产生的胃灼烧感和腹胀感等^[11-12]。但值得注意的是既往临床实践发现,单纯使用雷贝拉唑治疗效果不够理想,其原因可能与 BRG 的致病原因有关。

BRG 发生与患者精神心理因素的相互关系已得到了国外内学者重视。研究显示,除胃肠道不适外,BRG 患者还常表现为精神状态不佳,且容易发生睡眠

障碍^[13]。研究发现,使用单一药物阻止胃酸正常分泌,即便可以舒缓酸碱在肠胃之间的反向流动,减轻部分胃肠道症状,但患者大脑-胃肠道中的去甲肾上腺素、5-羟色胺(5-HT)等介质较少,不能缓解其精神心理,加之内脏高敏感性,引发了不适症状,导致疗效未达到可观结果^[14-15]。且 BRG 为慢性疾病,若治疗效果不佳导致患者难以痊愈,不仅加重患者心理压力,同时也会增加患者经济负担,进一步影响其精神状态,进而使患者睡眠质量降低。因此,为提高 BRG 患者治疗效果,改善其生活质量,有必要采取适合的治疗方案,舒缓 BRG 并睡眠障碍患者的临床症状及睡眠问题。

氟哌噻吨美利曲辛是一种复方药剂,其主要包含有氟哌噻吨和美利曲辛两类药物,氟哌噻吨属于神经类药物,其作用机理是可控制神经突触后膜上多巴胺受体分泌或者合成的多少,提升多巴胺水平,且具有口服后起效较快、作用时间长等优点^[16-17];而美利曲辛能够阻断 5-HT、去甲肾上腺素等物质被机体再摄取,增强其活性^[18-19]。这两种药物共同使用时发挥药物协同作用,通过调节病患的中枢神经系统舒缓患者因胃肠道不适而产生的不良情绪反应,减轻胃植物神经紊乱引起的消化功能障碍,促进胃肠蠕动,提高疗效,又能够减少单独用药可能引起的相关不良反应发生,减轻内脏高敏感性,治疗效果良好^[20-21]。王飞龙等^[22]指出,采用这种复方药物治疗胃食管反流并焦虑及抑郁患者,临床治疗效果良好,并可有效减轻其负性情绪。右佐匹克隆是一种环吡咯酮类药物,具有镇静催眠的作用,其作为 γ -氨基丁酸受体激动剂,能够活化苯二氮草类 γ -氨基丁酸受体,发挥神经抑制作用,从而达到镇静效果,延长夜间睡眠时长,缓解患者觉醒次数过多的问题,保证患者睡眠质量^[23-24]。与地西泮等具有镇定作用的苯二氮草类药物相比,右佐匹克隆具有半衰期较短的特点,因此不会引发宿醉现象、药物依赖性等药物不良反应,临床使用安全性更高^[25]。赵剑华等^[26]研究报道,使用右佐匹克隆治疗慢性失眠病患者效果显著,可以有效舒缓由于焦虑、抑郁引起的不良情绪,相对于其他治疗睡眠障碍的药物,副作用更小,安全性较高。

本研究结果表明,观察组患者治疗总有效率为 95.56%,相较于对照组治疗效果显著。与观察组相比,通过两种药物的联合治疗后对照组临床症状评分

明显更高,这一研究结果证明采用联合治疗可有效舒缓患者的不适症状,并提高患者的睡眠质量。比较两组患者药物不良反应发现,两组患者均有头晕、口干等不良反应发生,但各不良反应严重程度较轻,无需特殊干预,且两组患者药物总不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示联合用药安全性尚可,不会增加患者药物不良反应发生风险。

综上所述,联合使用氟哌噻吨美利曲辛与右佐匹克隆可有效缓解 BRG 并睡眠障碍患者临床症状,并改善患者睡眠治疗。其治疗效果相比于单一药物治疗效果更佳,且使用安全性良好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] SHIRBEIGI L, HALAVATI N, ABDI L, et al. Dietary and medicinal herbal recommendation for management of primary bile reflux gastritis in traditional persian medicine [J]. Iran J Public Health, 2015, 44(8): 1166-1168.
- [2] CHENHM, LI XB, GE ZZ, et al. Rabeprazole combined with hydrocortisone is effective for patients with bile reflux gastritis after cholecystectomy [J]. Can J Gastroenterol, 2016, 24(3): 197-201.
- [3] 张举堃, 张江彬, 林宽仔. 精神心理因素与原发胆汁反流性胃炎相关性探讨[J]. 临床消化病杂志, 2015, 27(5): 304-306.
- [4] 李晨阳, 白兴华. 针刺督脉背段治疗食管反流病伴有睡眠障碍的临床研究[J]. 针刺研究, 2018, 43(8): 516-521.
- [5] YAN XJ, LI WT, CHEN X, et al. Effect of clinician-patient communication on compliance with flupentixol-melitracen in functional dyspepsia patients [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(15): 4652-4659.
- [6] 罗海龙, 吴嘉瑜. 右佐匹克隆治疗脑卒中后失眠的效果[J]. 广东医学, 2015, 36(4): 611-612.
- [7] 中华医学会消化病学分会. 2014 年中国食管反流病专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(10): 155-168.
- [8] 覃立锋, 张继乔, 郑晓辉, 等. 常规治疗联合氟哌噻吨美利曲辛对反流性食管炎的疗效[J]. 中华消化杂志, 2015, 35(12): 811-815.
- [9] 蔡翠珠, 王奇, 黄少君, 等. 治胃丸治疗肝胃不和证胆汁反流性胃炎的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(15): 57-62.
- [10] 庄瑞斐, 顾庆华. 胆胃宁颗粒剂治疗胆胃不和型胆汁反流性胃炎临床疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(12): 2940-2943.
- [11] ZOUBOULIS-VAFIADIS I, PARASKEVAS E, TZOURMAKLIS D, et al. An open-label, non-comparative, non-interventional, multi-center, post-authorization safety study on the administration of rabeprazole to adults with gastro-esophageal reflux disease [J]. Ann Gastroenterol, 2014, 27(2): 133-138.
- [12] BOYCE M, DOWEN S, TURNBULL G, et al. Effect of netazepide, a gastrin/CCK₂ receptor antagonist, on gastric acid secretion and rabeprazole-induced hypergastrinaemia in healthy subjects [J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 79(5): 744-755.
- [13] SHAFAGHI A, HASANZADEH J, MANSOUR GHANAEI F, et al. The effect of zinc supplementation on the symptoms of gastroesophageal reflux disease; a randomized clinical trial [J]. Middle East J Dig Dis, 2016, 8(4): 289-296.
- [14] 李秀清. 氟哌噻吨美利曲辛治疗功能性消化不良的疗效和安全性[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(26): 2878-2880.
- [15] 孙群, 姚惠香. 雷贝拉唑联合氟哌噻吨美利曲辛治疗非糜烂性食管反流病的临床观察[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2014, 34(3): 352-356.
- [16] WANG Q, EGI Y, TAKEDA M, et al. Melatonin pathway transmits information to terminate pupal diapause in the Chinese oak silkworm *Antheraea pernyi* and through reciprocated inhibition of dopamine pathway functions as a photoperiodic counter [J]. Entomological Science, 2015, 18(1): 74-84.
- [17] HAN J, SUN GB, ZHANG BQ, et al. Therapeutic effects of flupentixol and melitracen combined with trimebutine in patients with irritable bowel syndrome accompanied with anxiety and depression [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2016, 24(12): 1916.
- [18] EATON MJ, EVA WN, QUINTERO WS. Subarachnoid transplant of the human neuronal hNT2.19 serotonergic cell line attenuates behavioral hypersensitivity without affecting motor dysfunction after severe contusive spinal cord injury [J]. Neurol Res Int, 2011, 2011: 891605.
- [19] YU YY, FANG DC, FAN LL, et al. Efficacy and safety of esomeprazole with flupentixol/melitracen in treating gastroesophageal reflux disease patients with emotional disorders [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(6): 1200-1206.
- [20] DUYOS I, LÓPEZ-CARRASCO A, HERNÁNDEZ A, et al. Effectiveness of flupentixol melitracen on treatment for primary hypertension patients with anxiety and depression [J]. Journal of Xinxiang Medical University, 2014, 178(7): 56-59.
- [21] 李法强, 纪艾玲, 戴体俊. 氟哌噻吨美利曲辛片治疗脑梗死伴焦虑症的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(7): 750-752.
- [22] 王飞龙, 周斌, 张军. 雷贝拉唑联合氟哌噻吨美利曲辛治疗非糜烂性食管反流病伴焦虑抑郁的临床观察[J]. 中国药房, 2014, 25(48): 4551-4553.
- [23] 王刚平, 颜瑞, 裴根祥, 等. 右佐匹克隆与氯硝西洋辅助治疗精神分裂症睡眠障碍对照研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(2): 111-114.
- [24] 宋雪云, 张建春, 张宝田, 等. 养心定悸胶囊联合右佐匹克隆对心律失常合并失眠症患者动态心电图、心率变异性和睡眠质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(17): 73-76.
- [25] 卢献彬, 高吉昌, 曹瑞芬, 等. 右佐匹克隆联合黛力新治疗 AMI 焦虑、抑郁伴失眠患者的临床分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(24): 2682-2684.
- [26] 赵剑华, 张静霞, 刘敏科. 右佐匹克隆治疗慢性失眠患者的临床疗效及安全性[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(5): 37-40.

(收稿日期: 2021-09-10)