

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-04-013

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

阿米替林治疗肠易激综合征的效果

慕志杰¹, 张凡²

(1. 武陟济民医院消化内科, 焦作 454950; 2. 郑州市第二人民医院消化内科, 郑州 450000)

摘要 **目的** 观察阿米替林辅助治疗肠易激综合征(IBS)的临床效果。**方法** 选取 110 例 IBS 患者作为研究对象, 采用随机数字表法将患者分为两组, 每组 55 例。对照组按照常规剂量阿米替林辅助治疗, 实验组采用小剂量阿米替林辅助治疗, 比较两组治疗效果及用药安全性。**结果** 在不同用药剂量下, 试验组的上腹疼痛、腹部烧灼、食欲低下症状积分均略高于对照组, 但差异无统计学意义($P>0.05$); 试验组胃泌素(GAS)、胃动素(MLT)、胃蛋白酶 I (PG I)、胃蛋白酶 II (PG II) 的水平均略低于对照组($P>0.05$); 试验组餐后慢波值略低于对照组, 胃电频率、胃电紊乱节律百分比略高于对照组($P>0.05$)。试验组的药物相关不良反应发生率低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阿米替林能通过提升胃动力并改善消化功能而促使 IBS 患者康复, 对改善患者胃电图参数有积极影响, 但与常规剂量相比, 小剂量阿米替林安全性更高。

关键词: 肠易激综合征; 阿米替林; 胃动力; 消化功能; 用药安全性

中图分类号: R57

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)04-0089-06

Effects of amitriptyline in the treatment of irritable bowel syndrome

MU Zhijie¹, ZHANG Fan²

(1. Department of Gastroenterology, Wuzhi Jimin Hospital, Jiaozuo 454950, China;

2. Department of Gastroenterology, Zhengzhou Second Hospital, Zhengzhou 450000, China)

Abstract **Objective** To observe the clinical efficacy of amitriptyline in the treatment of irritable bowel syndrome (IBS). **Methods** 110 IBS patients were selected as the study subjects. They were randomly divided into two groups using a random number table method, with 55 patients in each group. The control group were received adjuvant treatment with conventional dose of amitriptyline, while the experimental group were received low-dose amitriptyline as an adjuvant therapy. The treatment efficacy and safety were compared between two groups of patients. **Results** At different drug doses, the symptom scores of upper abdominal pain, abdominal burning, and decreased appetite in the experimental group were slightly higher than those in the control group, and there was no statistically significant

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(LHGJ20220104)。

第一作者: 慕志杰, 本科, 副主任医师, 研究方向为肠易激综合征, muzhijiemzz@yeah.net。

difference ($P>0.05$), while the levels of gastrin (GAS), motilin (MLT), pepsin I (PG I), and pepsin II (PG II) were slightly lower than those in the control group ($P>0.05$). The slow wave value after meals in the experimental group was slightly lower than that in the control group, and the frequency and percentage of gastric electrical disturbances were slightly higher than those in the control group ($P>0.05$). The incidence of drug-related adverse reactions in the experimental group was lower than that in the control group, showing a statistically significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** Amitriptyline can promote the recovery of related symptoms in IBS patients by enhancing gastric motility and improving digestive function, and has a positive impact on improving the parameters of the patient's gastric electrogram. However, compared with conventional doses, low-dose amitriptyline has higher safety.

Keywords: irritable bowel syndrome; amitriptyline; gastric motility; digestive function; drug safety

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛、腹胀、腹部不适且排便习惯改变为主要表现的功能性胃肠疾病,其腹痛症状多会在排便后改善,但其他症状可反复发作或慢性迁延。该病发病机制较为复杂,考虑为胃肠动力异常、内脏高敏感性等多种因素共同作用导致,除可严重降低日常生活质量外,受病情反复影响,部分患者还可产生多种不良情绪及较大心理压力^[1-2]。依据大便形状不同,临床主要将该病分为腹泻型、便秘型、混合型及不定型等4种类型,其中以腹泻型最为常见。目前,针对此类患者,临床多以缓解临床症状为主要治疗原则,但多数患者停药后病情仍会复发,单纯实施解痉、止泻、导泻等药物的远期疗效并不够理想^[3]。有研究^[4-5]表明,除胃肠动力障碍及内脏高敏感性等致病因素外,IBS发病还考虑与脑-肠轴调节机制异常、机体免疫力低下等因素相关,除予以相应药物改善胃肠道症状外,基于脑-肠轴通路抑制5-羟色胺等神经递质的再摄取也是稳定胃肠功能、避免病情反复发作的重要举措。阿米替林是一种抗胆碱的镇静药,可通过抑制多种神经递质再摄取作用而产生抗胆碱作用,此前常被用于治疗抑郁症等精神类疾病^[6]。本研究旨在观察阿米替林辅助治疗IBS的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择武陟济民医院2020年10月至2023年8月

收治的110例IBS患者作为研究对象,采用随机数字表法将患者分为对照组和试验组,每组55例。对照组男30例,女25例;年龄40~60岁,平均(50.3±5.2)岁;病程1~5年,平均(3.3±0.3)年;IBS类型:20例为腹泻型,15例为便秘型,13例为混合型,7例为不定型。试验组男32例,女23例;年龄42~58岁,平均(51.2±5.3)岁;病程2~4年,平均(3.3±0.4)年;IBS类型:22例为腹泻型,18例为便秘型,10例为混合型,5例为不定型。两组一般资料无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得武陟济民医院医学伦理委员会审核批准(Y-sxv767)。

纳入标准:①符合IBS诊断标准^[7];②经消化道内镜检查确认未见肠道结构形态异常;③已有医护人员告知本次研究主要目的及试验内容,已签署同意书。

排除标准:①合并其他器质性疾病;②合并其他消化性疾病;③合并恶性肿瘤;④参与本研究前1周内有其他药物治疗史;⑤合并精神疾病或认知障碍性疾病。

1.2 方法

入院后两组均接受常规药物治疗,明确发病原因,并针对病因实施对症支持。指导患者保持良好的饮食结构及生活习惯,告知IBS疾病性质,对伴有失眠、焦虑者可酌情实施镇静治疗。口服蒙脱石散(哈药集团中药二厂,国药准字:H20093375),每次冲服3.0g,每日服用3次;口服枯草杆菌二联活菌肠

溶胶囊(北京韩美药品有限公司,国药准字:S20030087),每次服用0.5 g,每日服用3次;口服枸橼酸莫沙必利分散片(成都康弘药业集团股份有限公司,国药准字:H20031110),每次服用5 mg,每日服用3次。

常规治疗基础上,两组均采用盐酸阿米替林片(湖南洞庭药业股份有限公司,国药准字:H43020561)辅助治疗。对照组按常规剂量阿米替林辅助治疗,初始用药剂量为每次25 mg,每日2~3次,之后按每次50 mg,每日3次剂量维持用药;试验组按小剂量阿米替林辅助治疗,初始用药剂量为每次12.5 mg,每日2~3次,之后按每次25 mg,每日3次剂量维持用药。两组治疗4周后统一评估疗效。

1.3 观察指标

(1)比较两组患者的治疗效果。①记录两组上腹疼痛、腹部烧灼、食欲低下症状积分,各症状积分为1~10分,1分最轻,10分最重,连续评估3次后取平均值为最终记录结果。②以2 mL外周静脉血为检测样本,以3 000 r/min的速度离心5 min后,采用酶免法检测两组胃泌素(GAS)、胃动素(MLT)胃肠动力激素水平,检测设备为ELX800型酶标仪(购自上海寰熙医疗器械有限公司),治疗后,GAS、MLT的水平越高越好。③检测两组胃蛋白酶I(PG I)、胃

蛋白酶II(PG II)等消化功能指标,检测样本、设备及方法同上,治疗后,PG I、PG II的水平越高越好。

④采用EGEG-8D型胃电图仪(购自合肥凯利光电科技有限公司)检测两组餐后慢波值、胃电频率、胃电紊乱节律百分比,治疗后的餐后慢波值越高越好,胃电频率、胃电紊乱节律百分比越低越好。(2)比较两组患者的治疗安全性。统计两组多汗口干、视物模糊、排尿困难、震颤眩晕等药物相关不良反应发生情况,仅记录最早出现的症状,针对每例患者记录1次。

1.4 统计学方法

数据采用软件SPSS 22.0处理,计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 症状积分

治疗前,两组的症状积分无统计学差异($P>0.05$);治疗后,两组的症状积分与治疗前比较均有下降($P<0.05$),试验组治疗后的各症状积分均略高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),结果如表1所示。

表1 两组症状积分比较

组别	n/例	上腹疼痛/分		腹部烧灼/分		食欲低下/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	55	7.75±1.36	2.05±0.37*	8.25±1.41	2.11±0.42*	7.14±1.33	1.92±0.33*
对照组	55	7.41±1.62	1.95±0.77*	8.33±1.52	1.97±0.82*	7.22±1.25	1.88±0.46*
t		1.192	0.868	0.286	1.127	0.325	0.524
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.2 胃肠动力

治疗前,两组的胃肠动力无统计学差异($P>0.05$);治疗后,两组胃肠动力与治疗前比较均有改

善($P<0.05$),试验组治疗后的GAS、MLT水平略低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),结果如表2所示。

表2 两组胃肠动力比较

组别	n/例	GAS/(ng/L)		MLT/(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	55	20.25±5.25	29.33±5.16*	18.77±3.31	24.12±5.28*
对照组	55	20.32±5.16	30.45±5.29*	18.52±3.58	25.77±5.36*
<i>t</i>		0.071	1.124	0.380	1.626
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 消化功能

治疗前,两组消化功能无统计学差异($P>0.05$);
治疗后,两组消化功能与治疗前比较均有改善($P<$

0.05),试验组治疗后的PG I、PG II水平略低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),结果如表3所示。

表3 两组消化功能比较

组别	n/例	PG I/(ng/mL)		PG II/(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	55	110.24±10.33	155.35±20.61*	55.47±10.36	85.25±10.31*
对照组	55	110.35±10.18	161.32±20.65*	55.39±10.25	88.49±10.27*
<i>t</i>		0.056	1.518	0.041	1.651
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 胃电参数

治疗前,两组胃电参数无统计学差异($P>0.05$);
治疗后,两组胃电参数与治疗前比较均有改善($P<$

0.05),试验组治疗后的餐后慢波值略低于对照组,胃电频率、胃电紊乱节律百分比略高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),结果如表4所示。

表4 两组胃电参数比较

组别	n/例	餐后慢波值/uv		胃电频率/(次/min)		胃电紊乱节律百分比/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	55	125.33±20.11	160.33±20.61*	6.61±1.35	3.42±0.36*	23.24±5.17	13.36±3.21*
对照组	55	125.29±20.27	165.45±20.74*	6.36±1.47	3.25±0.77*	23.11±5.25	12.18±3.49*
<i>t</i>		0.010	1.299	0.929	1.920	0.131	1.846
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.5 用药安全性

在不同治疗方案下,试验组的药物相关不良反

应发生率低于对照组($P<0.05$),结果如表5所示。

表5 两组用药安全性比较

组别	n/例	多汗口干/例	视物模糊/例	排尿困难/例	震颤眩晕/例	相关不良反应发生率/%
试验组	55	2	1	1	0	7.27
对照组	55	4	3	3	2	21.82
χ^2						8.516
P						<0.05

3 讨论

IBS 为一种胃肠系统常见功能障碍性综合征,此病多见于 20~50 岁人群,病程较长、病情易反复。目前,临床尚未明确此病具体发病机制,但考虑与多因素相互作用所引起的脑-肠轴系统功能紊乱相关。相关研究^[8-9]表明,免疫性食物过敏、非免疫性食物耐受等饮食因素可能加重 IBS 患者病情,而我国居民发生 IBS 多与肠道感染也有密切关联。IBS 患者的临床症状可呈慢性、反复、间断的特征发作,其病情迁延难愈,部分患者还可因此产生较大心理压力,以及焦虑等不良情绪。目前,临床会依据患者病因、疾病类型制定个体化综合治疗措施,治疗目标是以缓解临床症状、消除焦虑情绪并提升生活质量为主^[10-11]。药物治疗为 IBS 的重要治疗方法,除针对性地予以解痉、止泻、导泻、胃动力调节等常规药物治疗外,联合应用益生菌改善肠道菌群也是其重要治疗措施^[12]。考虑到 IBS 的脑-肠轴系统紊乱这一发病机制,临床还会酌情应用抗精神病药物调节神经递质、改善不良情绪^[13]。

阿米替林为一种常见的抗抑郁药,可通过抑制 5-羟色胺、去甲肾上腺素等神经递质的再摄取作用而缓解抑郁情绪,作为一种三环类抗抑郁药,此药还可通过抵抗胆碱系统而起到一定抗焦虑及镇静效果^[14]。本研究结果显示,两组 IBS 患者经阿米替林辅助治疗后的相关症状均有改善,且在不同用药剂量下,试验组的症状积分略低于阿米替林常规剂量治疗的对照组。且研究结果显示,两组治疗后的胃肠动力及消化功能均优于治疗前,提示阿米替林对改善 IBS 胃肠动力紊乱、消化功能异常等有积极意义,且试验组治疗后的 GAS、MLT 等胃肠动力激素指标,以及 PG I、PG II 等消化功能指标与对照组均无明显差异,提示适当降低其给药剂量并不会对治疗

效果产生明显影响。人体胃肠系统中含有多重共生微生物,细菌、病毒、真菌等定殖于胃肠即可构成人体肠道微生态,正常情况下,人体肠道内菌群均是保持一种动态平衡的状态,一旦这种状态被打破则会引起胃肠动力紊乱及消化功能障碍。相关研究^[15-16]表明,肠道菌群紊乱与多种神经疾病的发生及病情进展均有密切关联,即脑-肠轴学说阐述的基本内容,微生物组与宿主间的相互作用机制可为多种胃肠疾病新治疗策略提供一定理论支持。目前临床认为,脑-肠轴系统可将中枢神经、肠神经系统以及神经内分泌系统-免疫系统相互连接,并形成双向交通通路,该系统在调节胃肠运动功能、内脏敏感性、中枢神经功能方面均有重要作用^[17-18]。胃电图为反映胃肠系统功能的重要参数,本研究中两组治疗后的胃电参数均优于治疗前,且两组治疗后的相关指标并无明显区别,提示应用阿米替林治疗 IBS 还可有效改善胃电参数指标,其效果并未明显受给药剂量影响。阿米替林可通过影响神经递质功能而调节中枢神经,并以此为基础进一步调节胃肠动力及功能。但阿米替林主要经肝脏代谢,并经肾脏排泄,其半衰期较长,生物利用度为 31%~61%,若过量应用本品也可能引发多种不良反应^[19]。本研究结果显示,试验组治疗后的药物相关不良反应发生率较对照组更低,提示适当减少阿米替林的给药剂量能一定程度上避免药物相关不良反应发生。郭雪等^[20]认为,阿米替林能通过减轻炎症反应及应激反应而缓解 IBS 临床症状,与本研究结果相似。

4 结论

小剂量阿米替林辅助治疗 IBS 效果确切,适当减少用药剂量不会明显影响治疗效果,但可以显著提升患者的用药安全性。

参考文献

- [1] SEBASTIÁN DOMINGO J J. Irritable bowel syndrome [J]. *Med Clínica Engl Ed*, 2022, 158(2): 76-81.
- [2] 李书良. 氟哌噻吨美利曲辛对肠易激综合征患者炎症因子及负面情绪的影响 [J]. *淮海医药*, 2018, 36(5): 600-601.
- [3] 熊阿琴, 张雁, 李贺元. 痛泻要方联合西药治疗对腹泻型肠易激综合征患者结肠黏膜 5-HT₃ 受体表达的影响 [J]. *华夏医学*, 2020, 33(5): 84-88.
- [4] 林雨康, 易书林, 杨梅林, 等. 葛根素对腹泻型肠易激综合征肠道平滑肌神经递质调节机制的影响研究 [J]. *国际医药卫生导报*, 2022, 28(20): 2919-2923.
- [5] HILLESTAD E M R, VAN DER MEEREN A, NAGARAJA B H, et al. Gutless you: the microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(4): 412-431.
- [6] 边宇婧, 白宇凡, 谢建平, 等. 阿米替林对小鼠抑郁样行为的作用机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(6): 730-733.
- [7] 顾浩然, 卞兆连. 2020 年美国胃肠病学会《肠易激综合征临床指南》解读及中美诊治对比 [J]. *中国医药导报*, 2021, 18(30): 4-8.
- [8] 赵尔樱, 周佳玮, 褚海云, 等. 肠易激综合征流行病学与致病因素研究进展 [J]. *中国公共卫生*, 2021, 37(4): 764-768.
- [9] 白燕鸥, 刘旭. 肠易激综合征与肠道菌群失调相关性研究进展 [J]. *临床军医杂志*, 2023, 51(3): 327-330.
- [10] 程龙, 杨辉. 肠易激综合征: 从病因到治疗 [J]. *临床医学进展*, 2022, 12(3): 2141-2148.
- [11] GALICA A N, GALICA R, DUMITRAȘCU D L. Diet, fibers, and probiotics for irritable bowel syndrome [J]. *J Med Life*, 2022, 15(2): 174-179.
- [12] 王永双, 李慧, 许笑梅, 等. 基于肠道菌群探讨腹泻型肠易激综合征的中西医结合治疗进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(5): 725-730.
- [13] 周晓凤, 王晓妍, 曹志群. 基于脑-肠轴探析肠易激综合征发病机制 [J]. *山东中医药大学学报*, 2021, 45(1): 68-71.
- [14] KISHI T, IKUTA T, SAKUMA K, et al. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(1): 402-409.
- [15] 冯莉娟, 李子纯, 刘小伟. 肠道菌群-肠-脑轴的研究进展 [J]. *中华消化杂志*, 2022, 42(2): 134-136.
- [16] 陶伟伟, 董宇, 刘立, 等. 基于“脑-肠”轴的肠道菌群影响抑郁症研究进展 [J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(2): 234-240.
- [17] 张孝静, 潘飞, 杨云生, 等. 微生物-肠-脑轴研究与肠易激综合征 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2022, 31(5): 481-486.
- [18] ANCONA A, PETITO C, IAVARONE I, et al. The gut-brain axis in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease [J]. *Dig Liver Dis*, 2021, 53(3): 298-305.
- [19] 王恩特, 张晓丹, 周双, 等. 基因多态性对阿米替林代谢动力学、药效学和不良反应的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(2): 235-240.
- [20] 郭雪, 肖燕, 张璐. 复方嗜酸乳杆菌联合阿米替林治疗难治性腹泻型肠易激综合征对血清炎症因子影响及临床效果 [J]. *临床误诊误治*, 2019, 32(5): 39-43.

[收稿日期: 2024-01-02]

[责任编辑: 郭海婷 英文编辑: 李佳睿]