

## 匹维溴铵、培菲康联合黛力新治疗腹泻型肠易激综合症的疗效观察

王崇强<sup>1</sup> 李庭赞<sup>1</sup> 徐胡根<sup>2</sup>

(1. 南京医科大学附属南京明基医院 消化内科 江苏 南京 210017; 2. 淮安市第三人民医院 内科 江苏 淮安 223001)

**【摘要】**目的: 观察匹维溴铵、培菲康联合黛力新治疗腹泻型肠易激综合症的临床疗效。方法: 选择符合罗马Ⅲ诊断标准的 D-IBS 68 例, 随机分为观察组和对照组各 34 例。观察组予以匹维溴铵、培菲康(双歧杆菌三联活菌胶囊)、黛力新(氟哌塞吨 + 美利曲辛)口服。对照组予以匹维溴铵和培菲康口服。分别在治疗第 1 周、2 周、4 周对比有效率, 同时记录两组治疗后腹痛和腹泻的症状评分及症状总积分并进行对比。结果: 观察组和对照组各 34 例患者完成了 4 周的治疗随访。两组治疗后症状均有所改善, 但治疗 1 周末有效率差别尚未见有统计学意义; 治疗 2 周末, 观察组的有效率即明显高于对照组 (79.4% , 50%) , 差别有统计学意义 ( $\chi^2 = 6.434, P < 0.05$ ); 治疗 4 周末差别更为明显 (91.2% , 58.8%;  $\chi^2 = 9.490, P < 0.01$ )。观察组在治疗后 1 周、2 周、4 周腹痛和腹泻症状评分和症状总积分均低于对照组, 但治疗 1 周末, 仅腹痛的症状评分下降较对照组有统计学意义 ( $t = 2.376, P < 0.05$ ); 治疗 2 周末, 症状总积分与对照组相比差别有统计学意义 ( $t = 2.607, P < 0.05$ ); 治疗 4 周末, 腹泻症状评分较对照组差别方有统计学意义 ( $t = 2.433, P < 0.05$ ), 而腹痛的症状评分较对照组差别进一步明显 ( $t = 5.143, P < 0.001$ )。结论: 匹维溴铵、培菲康联合黛力新治疗腹泻型肠易激综合症疗效高于匹维溴铵、培菲康联合方案, 尤其腹痛症状的改善表现得较早且明显, 而腹泻的症状改善表现得较晚并不如前者突出。

**【关键词】**腹泻型肠易激综合症; 氟哌塞吨 + 美利曲辛; 匹维溴铵; 双歧杆菌三联活菌

**【中图分类号】**R 574 **【文献标识码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2015.04.020

## Efficacy of pinaverium bromide ,bifid triple viable and deanxit in treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome

WANG Chongqiang LI Tingzan XU Hugen

Department of Gastroenterology ,Nanjing Benq Medical Center ,Nanjing 210017 ,China

**【Abstract】Objective:** To observe the clinical efficacies of combined pinaverium bromide with bifid triple viable capsule and deanxit in treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome ( D-IBS) . **Methods:** Sixty-eight patients with D-BIS based on Roman Ⅲ criteria were included and randomized into observational group and case-control group(  $n = 34$  for each group) . The observational group received oral pinaverium bromide ,bifid triple viable capsule and deanxit( flupentixol + melitracen) ,and the controls were treated with oral pinaverium bromide and bifid triple viable capsule. The two groups were compared regarding the effective rate ,relief of abdominal pain and diarrhea at 1 ,2 and 4 week of medication. **Results:** Patients in the two groups completed medication for 4 weeks ,and their symptoms were relived a lot. However ,the effective rate had no significance by the end of the first week. The observational group had higher effective rate than the controls after 2 weeks of medication( 79.4% vs. 50%;  $\chi^2 = 6.434, P < 0.05$  ) ,and the efficacy was dominant for the observational group by the forth week( 91.2% vs. 58.8%;  $\chi^2 = 9.490, P < 0.01$  ) . The total score on symptom severity ,including abdominal pain and diarrhea was lower in the observational group at week 1 ,2 and 4 ,yet the statistical difference was only associate with abdominal pain by the first week (  $t = 2.376, P < 0.05$  ) . After 2 and 4 weeks of medication ,the two groups were significant regarding the total scores on symptom severity ,diarrhea and abdominal pain(  $t = 2.607, P < 0.05$ ;  $t = 2.433, P < 0.05$ ;  $t = 5.143, P < 0.001$  ,respectively) . **Conclusion:** Combined pinaverium bromide with bifid triple viable capsule and deanxit can be more effective than pinaverium bromide plus bifid triple viable in treating D-IBS ,and may lead to early effect on abdominal pain ,yet later effect on diarrhea.

**【Key words】**diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; flupentixol + melitracen; pinaverium bromide; bifid triple viable

收稿日期: 2014-12-17

作者简介: 王崇强(1962-) ,男, 副主任医师 (电话) 18057310671 (电子信箱) wchongq@163.com.

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS) 是与排便习惯改变相关的腹痛或腹部不适, 以及大便性状改变为主要临床表现的功能性肠病。虽然近年来较普遍应用选择性肠道平滑肌钙离子拮抗剂如匹维溴铵、奥替溴铵, 或离子通道调节剂马来酸曲美布汀等联合益生菌治疗可一定程度改善腹泻型 IBS (diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, D-IBS) 的症状<sup>[1-2]</sup>, 但总体疗效仍不理想。因 IBS 有中枢神经感知异常, 甚至被认为是心身疾病<sup>[3]</sup>, 故有报道在改善肠道活动的基础上, 联合抗抑郁焦虑药物治疗有效率较满意<sup>[4]</sup>。本研究选择 D-IBS 患者为研究对象, 对 IBS 的治疗作进一步的探讨。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 68 例患者主要来源于我科 2012 年 3 月~2013 年 4 月门诊及部分住院患者, 均经我科及外院结肠镜检查排除大肠及回肠末端活动性病变, 部分病人经消化道造影或腹部 CT 检查均无肠道占位、狭窄及充盈缺损影像。所有病例相关的临床症状及表现均符合罗马 III 肠易激综合征的诊断标准, 且符合其亚型 D-IBS 的诊断条件, 即至少 25% 的排便为松散(糊状) 粪或水样粪, 且硬粪或球粪 < 25% 的排便。其中男性 36 例、女性 32 例, 年龄 18~68 岁, 病程 6~48 个月。纳入标准: 治疗前 2 周均未服用抑酸、调节胃肠动力及抗抑郁、焦虑药物。排除标准: 伴有心血管、肝、肾等疾病者, 精神疾病患者, 不能主观表达症状者, 妊娠或哺乳期妇女。按简单随机法把纳入研究的患者分为观察组和对照组, 每组均为 34 例, 两组患者的年龄、性别、病程等临床资料比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

## 1.2 方法

1.2.1 具体用药方法 观察组予以匹维溴铵(商品名: 得舒特, 法国 Abbott Products SAS 生产), 口服 50 mg/次, 3 次/日。双歧杆菌三联活菌胶囊(商品名: 培菲康, 上海信谊制药生产), 口服 630 mg/次, 2 次/日。氟哌塞吨 + 美利曲辛(商品名: 黛力新, 丹麦灵北制药生产) 口服一片/次(氟哌塞吨 0.5 mg, 美利曲辛 10 mg) 2 次/日(早、中), 个别  $\geq 65$  岁患者予以黛力新 1 片/次(早或中)。对照组仅予以匹维溴铵、培菲康, 剂量及用法同观察组。服药过程中

均禁用其他对胃肠动力有影响的药物, 并且禁烟、酒等。治疗前后常规检测血、尿、便常规, 及血糖、肝肾功能和心电图等。

1.2.2 观察指标 分别在治疗的第 1 周、2 周及 4 周对比两组总有效率及症状改善情况并记录不良反应。对比治疗的第 1 周、2 周及 4 周腹痛或腹部不适感和腹泻的症状评分以及各症状的总积分。

1.2.3 疗效评定 总疗效判定标准: ①显效为症状基本消失, 各症状总积分较用药前下降  $\geq 95\%$ ; ②有效为症状明显改善, 各症状总积分较用药前下降  $\geq 60\%$ , 但  $< 95\%$ ; ③进步为症状有所改善, 各症状总积分较用药前下降  $\geq 30\%$ , 但  $< 60\%$ ; ④无效为症状较治疗前无明显改善, 各症状总积分较用药前下降  $< 30\%$ 。总有效率(%) = (显效例数 + 有效例数) / 总例数  $\times 100\%$ 。

1.2.4 症状分级评分 腹痛或腹部不适感中, 腹痛程度采用 0~10 数字强度分级法: 0 为不痛(0 分), 10 为极度疼痛, 1~3 表示轻度(1 分), 4~6 为中度(2 分), 7~10 为重度疼痛(3 分); 腹痛每周发作的次数为 0、<3 次、3~4 次和  $\geq 5$  次分别评为 0、1、2、3 分; 每周持续时间为 0、<1 d、1~2 d 和  $\geq 3$  d 分别评为 0、1、2、3 分; 腹痛的范围为 0、1 个部位、2~3 个部位和  $> 3$  个部位分别评为 0、1、2、3 分; 4 项评分的总分为腹痛的评分。腹泻的评分中, 粪便性状分 5 级: 正常成形便、基本成形烂便、不成形的糊状便、黏液便和水样便, 分别评为 0、2、4、6、8 分; 每日大便次数分 4 级: 1~2 次、3~4 次、5~6 次、 $\geq 7$  次分别评为 0、2、4、6 分; 排便无或有急迫或胀坠感分别评为 0、1 分。各项总分为排便改变的评分。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行分析, 计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组比较采用  $t$  检验。计数资料采用百分率表示, 两组比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 疗效比较 两组完成 4 周观察的病例数均为 34 例。治疗 1 周后, 观察组总疗效虽然高于对照组, 但两组相比总疗效无显著差别 ( $P > 0.100$ ); 治疗 2 周后, 两组总疗效有显著差别 ( $P < 0.05$ ); 治疗 4 周后, 两组总疗效的差别更加显著 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

表1 两组治疗1周、2周、4周疗效比较 [n( % ) ]

组别	例数( n )	治疗1周				总疗效
		显效	有效	进步	无效	
观察组	34	11( 32.4)	6( 17.7)	12( 35.3)	5( 14.7)	17( 50.0)
对照组	34	6( 17.7)	4( 11.8)	8( 23.5)	16( 47.1)	10( 29.4)
$\chi^2$						1.500
P						>0.100

表1(续)

组别	例数( n )	治疗2周				总疗效
		显效	有效	进步	无效	
观察组	34	19( 48.7)	8( 23.5)	2( 5.9)	5( 14.7)	27( 79.4)
对照组	34	10( 29.4)	7( 20.6)	7( 20.6)	8( 23.5)	17( 50.0)
$\chi^2$						6.434
P						<0.05

表1(续)

组别	例数( n )	治疗4周				总疗效
		显效	有效	进步	无效	
观察组	34	21( 61.8)	10( 29.4)	1( 2.9)	2( 5.9)	31( 91.2)
对照组	34	12( 35.3)	8( 23.5)	9( 26.5)	5( 14.7)	20( 58.8)
$\chi^2$						9.490
P						<0.01

2.2 症状评分比较 两组治疗前腹痛、腹泻的症状积分及总积分无显著差别(  $P > 0.05$  ),具有可比性。治疗1周后,观察组腹痛积分的下降明显,较对照组有显著差别(  $P < 0.05$  ),但两组腹泻积分和总积分的下降相比无显著差别;治疗2周后,观察组症状总

积分的下降较对照组有显著差别(  $P < 0.05$  ),但腹泻积分的下降较对照组仍无显著差别;治疗4周后,观察组腹泻积分的下降较对照组才有显著差别(  $P < 0.05$  ),尤其腹痛和总积分的下降与对照组比较差别更为显著(  $P$  均  $< 0.001$  )。见表2。

表2 两组治疗前后症状评分比较(  $\bar{x} \pm s$ ,分)

时间症状(分)	0周			1周		
	腹痛	腹泻	总积分	腹痛	腹泻	总积分
观察组( n = 34)	9.18 ± 1.692	10.75 ± 1.53	19.93 ± 2.26	8.22 ± 1.25	10.24 ± 1.46	18.46 ± 2.89
对照组( n = 34)	9.64 ± 1.73	10.35 ± 1.62	19.99 ± 2.08	9.13 ± 1.85	9.86 ± 1.78	18.99 ± 2.33
t	1.379	1.047	0.114	2.376	0.962	0.833
P	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

表2(续)

时间症状(分)	2周			4周		
	腹痛	腹泻	总积分	腹痛	腹泻	总积分
观察组( n = 34)	7.54 ± 1.19	9.12 ± 1.18	16.66 ± 2.68	6.65 ± 1.05	8.41 ± 1.10	15.06 ± 2.35
对照组( n = 34)	8.71 ± 1.78	9.47 ± 1.63	18.18 ± 2.09	8.27 ± 1.51	9.14 ± 1.36	17.41 ± 1.87
t	3.188	1.104	2.607	5.143	2.433	4.554
P	<0.01	>0.05	<0.05	<0.001	<0.05	<0.001

2.3 药物不良反应 两组间不良反应无显著差异(  $P > 0.05$  ),均未见严重不良反应。

佳而反复就医,对患者的生活质量及工作均造成影响,但IBS的病因及发病机制目前尚不完全清楚。按罗马Ⅲ诊断标准,在排除肠道及全身器质性疾病的条件下,必须符合以下标准:反复发作的腹痛或腹部不适,最近3个月内每个月至少有3天出现症状,

3 讨论

IBS病人的症状往往迁延反复,常因治疗效果欠

合并以下 2 项或多项: ①排便后症状缓解; ②发作时伴有排便频率改变; ③发作时有大便性状(外观)改变。诊断前症状出现至少 6 个月,近 3 个月满足以上标准。进一步的临床分型为: IBS 腹泻型(D-IBS)、IBS 便秘型(C-IBS)、IBS 混合型(M-IBS)和 IBS 不定型(U-IBS)<sup>[5-6]</sup>。大量的研究认为肠易激综合症的发病机制与肠道动力、内脏感知、肠道激素分泌、肠道的菌群失衡及肠道感染有密切关系<sup>[7]</sup>。匹维溴铵是胃肠道高选择性 L 型钙通道阻滞剂,竞争性地与平滑肌细胞膜表面 L 型钙通道的双氢吡啶位点结合,抑制钙离子内流,消除平滑肌的高反应性,缓解 IBS 患者的腹痛、腹泻、便秘等症状<sup>[8]</sup>。益生菌如双歧杆菌、嗜乳酸杆菌、粪链球菌等通过改善肠道的微生态而缓解 IBS 患者的腹痛、腹部不适及减少大便频率、改变大便的性状<sup>[9]</sup>。但肠道的动力、感知异常及肠壁激素失衡等,在大多数情况下,不是孤立存在的。进一步的研究表明,它们均受到中枢神经系统(CNS)的精密调控,故神经精神因素可通过脑-肠轴影响自主神经和副交感神经的传出,调控肠道动力、内脏感知、肠道激素分泌等<sup>[10]</sup>。黛力新通过改善 IBS 患者焦虑、抑郁等心理异常来调控脑-肠轴自主神经的传导及内脏的感知等,从而改善 IBS 的肠道动力异常的相关症状。黛力新联合选择性钙通道阻滞剂、或再联合肠道益生菌的疗效总体优于钙通道阻滞剂等方案已有少数报道<sup>[11-12]</sup>。

黛力新是氟哌塞吨美利曲辛的复方合剂,主要作用是促进多巴胺(DA)的合成、释放,以及抑制去甲肾上腺素(NA)和 5-羟色胺(5-HT)的再摄取。5-HT 等是促进肠道动力的递质,研究表明,5-HT 在 IBS 的肠壁突触间隙内是下降的,尤其是 D-IBS 较明显<sup>[13]</sup>。本研究显示,与对照组相比,观察组改善 D-IBS 腹痛的治疗作用出现的较早且明显,而改善腹泻的症状出现的较晚而不突出。这可能与黛力新使肠壁突触间隙 5-HT 的含量增加有关,因 5-HT 还有止痛作用。

有临床研究提示,该药改善功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders,FGIDs)的核心症状并

不依赖于其抗忧虑和抗焦虑作用,而可能是作用于胃肠道 5-HT 和 5-HT 转运体<sup>[14]</sup>。故黛力新治疗 IBS 的确切机制还需进一步的研究和阐明。

### 【参考文献】

- [1] 赵倩,楼颂海.匹维溴铵联合益生菌治疗肠易激综合征疗效分析[J].中国基层医药,2013,20(1):34-36.
- [2] 张瑜,金建军,白艳丽,等.生态制剂联合匹维溴铵治疗肠易激综合征疗效观察[J].中国医学创新,2012,9(2):23-24.
- [3] Wahitehead WE,Palsson O,Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the cause and implications [J]? *Gastroenterology*,2002,122(4):1140-1156.
- [4] 钟英强,许哲,张世能,等.连用文拉法辛与匹维溴铵治疗伴抑郁状态的腹泻型肠易激综合征的对照研究[J].中国神经精神疾病杂志,2007,33(7):435-437.
- [5] Longstreth GF,Thompson WG,Chey WD,et al. Functional bowel disorder[J]. *Gastroenterology*,2006,130(5):1480-1491.
- [6] Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Roma III process[J]. *Gastroenterology*,2006,130(5):1377.
- [7] 黄文伟,周福生.肠易激综合征发病机制研究新进展[J].广州中医药大学学报,2006,23(1):85.
- [8] Annaházi A,Róka R,Rosztóczy A,et al. Role of antispasmodics in the treatment irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastrointestol*,2014,20(20):6031-6043.
- [9] Cui Shusheng,Hu Ying. Multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study [J]. *Int J Clin Exp Med*,2012,5(3):238-244.
- [10] Grundy D,AL-Chaer ED,Aziz Q,et al. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science [J]. *Gastroenterology*,2006,130(5):1391-1411.
- [11] 刘岚光.黛力新联合匹维溴铵及思联康治疗肠易激综合征的疗效分析[J].中国医药指南,2013,11(24):562-563.
- [12] 张科,曹蕊云.黛力新治疗肠易激综合征的疗效观察[J].北方医学,2012,9(9):19-20.
- [13] 常颖,王玉明,王邦茂.5-羟色胺转运体表达与肠易激综合征躯体及心理症状的相关性[J].中华消化杂志,2012,32(5):307-311.
- [14] Hashash JG,Abdul-Baki H,Azar C,et al. Clinical trial: a randomized controlled cross-over study of flupentixol + melitracen in functional dyspepsia [J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2008,27(11):1148-1155.