

· 老年人便秘专栏 ·

乳果糖联合氟哌噻吨/美利曲辛对伴有焦虑状态老年便秘患者的疗效观察

虞 阳, 于晓峰, 严晶璐, 姚健凤*

(复旦大学附属华东医院消化内科, 上海 200040)

【摘要】目的 观察乳果糖联合氟哌噻吨/美利曲辛对伴有轻中度焦虑状态老年便秘患者治疗后的便秘、焦虑状态改善情况, 以及不良反应的发生率。**方法** 选择2011年1月至2012年12月在复旦大学附属华东医院门诊治疗的80例伴有轻中度焦虑状态老年便秘患者[年龄65~86 (74.6±7.6)岁], 随机分为治疗组和对照组, 治疗组口服氟哌噻吨/美利曲辛片1片, 1次/d, 同时给予乳果糖口服液15ml, 2次/d; 对照组单纯给予乳果糖口服液15ml, 2次/d, 疗程均为4周。分别在第2周和第4周记录患者便秘治疗的有效率以及焦虑自评量表(SAS)评分变化情况。**结果** 两组患者在治疗4周后便秘状况均得到改善, 但在治疗2周时, 治疗组患者的总有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P=0.029$); 治疗2周和4周时, 治疗组患者的SAS评分降低值与对照组比较, 差异均具有统计学意义($P=0.020$, $P=0.012$)。两组患者均未出现严重不良反应, 两组间不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 乳果糖合并氟哌噻吨/美利曲辛治疗伴有轻中度焦虑状态的功能性便秘老年患者是有效且安全的。

【关键词】便秘; 焦虑; 老年人; 乳果糖

【中图分类号】 R256.35; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00041

Effect of flupentixol/melitracen combined with lactulose on treatment of constipation in the elderly with anxiety

YU Yang, YU Xiao-Feng, YAN Jing-Lu, YAO Jian-Feng*

(Department of Gastroenterology, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 Objective To observe the effect and adverse reactions of flupentixol/melitracen combined with lactulose on constipation and anxiety status in the elderly constipated patients with mild to moderate anxiety. **Methods** Eighty elderly constipated out-patients [aged (74.6±7.6) years] suffering from mild to moderate anxiety in our department from January 2011 to December 2012 were recruited in this study. They were randomly divided into treatment group and control group. The patients in treatment group were treated with flupentixol melitracen tablets 1qd, and lactulose 15ml bid, while the patients in control group were given lactulose 15ml bid only. The regimen of treatment lasted for 4 weeks in both groups. The effective rate and self-rating anxiety scale (SAS) score was measured and recorded at the 2nd and 4th weeks after treatment. **Results** The constipation symptoms were alleviated in the 2 groups at the end of treatment. The total effective rate after 2 weeks treatment was significantly higher in the treatment group than in control group ($P=0.029$). The SAS scores were decreased more significantly in the treatment group than in the control group at the 2nd and 4th week ($P=0.020$, $P=0.012$). No serious adverse reaction was found in the 2 groups of patients. The incidence of adverse reactions had no statistical difference between the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** Flupentixol/melitracen combined with lactulose is effective and safe in the treatment of functional constipation in the elderly patients with mild to moderate anxiety.

【Key words】 constipation; anxiety; aged; lactulose

Corresponding author: YAO Jiang-Feng, E-mail: yjf1966@126.com

慢性便秘是指由各种病因引起的排便次数减少、粪便量减少、粪便干结、排便费力, 病程至少6个月^[1]。慢性便秘分为器质性便秘和功能性便秘,

器质性便秘往往需要外科治疗, 故本文主要研究对象为功能性便秘患者。慢性功能性便秘是消化科门诊常见疾病, 在老年患者中发病率更高。

同时也有研究认为,慢性功能性便秘是一种身心疾病,患者精神、心理障碍越严重,便秘越易发生,且严重程度更高。本文对慢性功能性便秘合并轻中度焦虑状态的患者在给予乳果糖治疗的同时服用氟哌噻吨/美利曲辛(flupentixol/melitracen),观察治疗效果。

1 对象与方法

1.1 临床资料

选择2011年1月至2012年12月在复旦大学附属华东医院门诊治疗的伴焦虑状态的老年慢性功能性便秘患者80例,其中男34例,女46例,年龄65~86(74.6±7.6)岁。所有患者入选后均经过知情同意。

1.2 便秘入选标准

慢性功能性便秘诊断标准参照慢性便秘Rome III诊断标准^[2],所有患者均符合以下诊断标准:诊断前症状出现至少6个月;近3个月满足以下诊断标准:(1)必须满足以下2条或多条:①排便费力(至少每4次排便中有1次);②排便为块状或硬便;③有排便不尽感;④有肛门直肠梗阻和(或)阻塞感;⑤需要用手操作以促进排便;⑥排便少于每周3次。(2)不用缓泻剂几乎没有松散大便。(3)诊断肠易激综合征的条件不充分。

1.3 焦虑状态入选标准

本研究采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)对患者进行评分, < 50分为正常, 50~59分为轻度焦虑, 60~69分为中度焦虑, > 70分为重度焦虑。入选标准为轻、中度焦虑状态患者。

1.4 排除标准

所有入选患者经抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)除外抑郁状态,并除外重度焦虑患者。且所有患者均经肠镜、B型超声、肝肾功能、甲状腺功能等检查排除器质性病变。

1.5 分组

所有入组患者根据随机数的方法随机分为治疗组和对照组。治疗组口服氟哌噻吨/美利曲辛片(黛力新,灵北制药有限公司)1片,1次/d,早餐后服用,同时给予乳果糖(lactulose)口服液(杜秘克,雅培制药有限公司)15ml,2次/d;对照组单纯给予乳果糖口服液15ml,2次/d,疗程均为4周。如果疗程中日排便次数>2次,停用乳果糖1d。

1.6 观察指标

大便次数:每日由患者记录;大便形状:根据布里斯托(Bristol)大便形状图谱,每日由患者记录,1,2,3型为不正常,4和5型为正常,6和7型为过度;腹胀、食欲不振、大便困难等为便秘伴随症状;治疗第2周和第4周后患者SAS评分变化情况;治疗过程中的不良反应。

1.7 疗效判定标准

显效:经治疗后大便1~2次/d,为成形便或未成形稀便,无任何不适主诉;有效:经治疗后每2~3d排成形便1次;无效:经治疗后大便次数和性状两者均无改善;或在治疗过程中因排便困难而退出研究者。分别于第2周和第4周对患者便秘及焦虑状态进行评估。

1.8 统计学处理

采用SPSS13.0统计软件进行统计分析,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组病例一般资料比较

本试验入选80例患者,被随机分于两组中,患者在试验中均有良好的依从性。两组患者的年龄、性别、基础疾病等差异均无统计学意义($P > 0.05$),临床资料具有可比性。

2.2 便秘治疗疗效

治疗2周后,治疗组总有效率为77.5%,对照组总有效率为55.0%,两组总有效率差异具有统计学意义($P = 0.029$;表1)。治疗4周后,治疗组总有效率为85.0%,对照组总有效率为75.0%,两组总有效率差异无统计学意义($P = 0.201$;表2)。

2.3 焦虑状态治疗疗效

治疗2周后,治疗组和对对照组患者SAS得分均下降(7.67±3.54 vs 5.82±2.34),两组的分值差异具有统计学意义($P = 0.020$)。经过治疗后4周,两组患者SAS得分仍下降(11.02±3.80 vs 8.98±2.31),两组的分值差异具有统计学意义($P = 0.012$;表3)。

2.4 不良反应

治疗过程中均未发生严重不良反应,治疗组和对对照组各有2例患者出现腹泻,经停用乳果糖后症状缓解,继续服药后未再出现腹泻;两组各有1例患者出现轻度中下腹痛,经停用乳果糖后症状缓解;

表1 2组患者治疗2周后疗效比较

Table 1 Comparison of therapeutic effects after 2 weeks treatment between 2 groups [n = 40, n(%)]

Group	Significantly effective	Effective	Ineffective	Total effective
Treatment	21 (52.5)	10 (25.0)	9 (22.5)	31 (77.5)*
Control	16 (40.0)	6 (15.0)	18 (45.0)	22 (55.0)

*Compared with control group, $P < 0.05$

表2 2组患者治疗4周后疗效比较

Table 2 Comparison of therapeutic effects after 4 weeks treatment between 2 groups [n = 40, n(%)]

Group	Significantly effective	Effective	Ineffective	Total effective
Treatment	26 (65.0)	8 (20.0)	6 (15.0)	34 (85.0)
Control	23 (57.5)	7 (17.5)	10 (25.0)	30 (75.0)

表3 治疗2周、4周后SAS焦虑量表得分差值

Table 3 Difference in SAS score after 2 and 4 weeks treatment (n = 40, $\bar{x} \pm s$)

Time of therapy	Treatment group	Control group
2 weeks	7.67 ± 3.54*	5.82 ± 2.34
4 weeks	11.02 ± 3.80*	8.98 ± 2.31

SAS: self-rating anxiety scale. Compared with control group, * $P < 0.05$

治疗组有1例患者出现腹胀，未停药次日自行缓解。治疗组不良反应发生率为10%，对照组不良反应发生率为7.5%，两组间不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

功能性便秘是消化系统中的常见疾病，约占普通人群的12%~19%^[3]，在老年人群中更常见^[4]。功能性便秘与精神心理因素、激素、排便动力学异常等多因素有关，在临床治疗中应根据患者便秘程度轻重、病因和类型，采取综合措施和整体治疗。同时老年人会出现诸多负面情绪，国内一项研究发现老年人群中的焦虑发病率为5.4%^[5]。

消化道运动受自主神经和内分泌两个系统的影响，这两个系统中枢和情感中枢在皮质下整合于同一解剖部位，因此慢性功能性便秘发病机制不仅与肠道动力、感觉异常有关，还受精神心理因素的影响。有研究表明，功能性便秘患者有明显的躯体化、人际关系敏感、焦虑和抑郁个性、敌意、偏执和精神症状，并与负性生活事件有关^[6]。肛门直肠动力学和精神心理因素的异常在功能性便秘相关研究中均有所发现，说明肛门直肠动力学和精神心理因素的异常可能都是功能性便秘症状产生的基础^[7]。焦虑情绪和便秘的发生及严重程度密切相关，焦虑情绪可增加盆底肌群的紧张度，导致直肠肛管运动协调性紊乱。同时，长期便秘可以导致或加重患者焦虑、抑郁等不良情绪，而不良心理因素又加重了便秘的程度，形成恶性循环，这种现象在老年患者中更为明显。

本研究通过对伴有焦虑的功能性便秘老年患者在予以乳果糖的同时，加用小剂量氟哌噻吨/美利曲辛治疗，以此来观察在改善焦虑不良心理状态的情况下，是否能更有效改善排便状况。研究结果发现，无论是否给予氟哌噻吨/美利曲辛治疗，在4周后均能有效改善患者的排便状况，两组疗效差异无统计学意义。但是在治疗2周时，治疗组患者的总有效率明显高于对照组。这提示我们，对于伴有焦虑状态的老年功能性便秘患者，如果在给予乳果糖治疗的同时加用小剂量氟哌噻吨/美利曲辛，可以更快地改善患者的排便状况，而且在治疗2周时他们的焦虑状态的改善已经明显大于对照组，这种优势一直延续到研究结束的第4周。因此通过研究，可以认为，对于伴有焦虑状态的功能性便秘老年患者在予以乳果糖的同时，可以加用小剂量氟哌噻吨/美利曲辛治疗，这样不仅可以使患者便秘的症状更快得到改善，也能更好地改善患者焦虑的不良心理状态。

乳果糖是临床常用于慢性功能性便秘的药物之一，它在结肠中被消化道菌丛转化成有机酸，导致肠道中pH值下降，并通过保留水分，增加粪便体积。并因此作用刺激结肠蠕动，保持大便通畅，同时恢复结肠的生理节律。氟哌噻吨/美利曲辛为特异性5-羟色胺再摄取抑制剂，口服后能很快吸收，是临床用于抗抑郁及抗焦虑治疗药物之一，它与苯丙胺类药物不同，对中枢神经系统没有兴奋作用。氟哌噻吨/美利曲辛每片含美利曲辛10mg和神经阻滞剂氟哌噻吨0.5mg。氟哌噻吨一方面可提高中枢神经突触间隙多巴胺及单胺类递质含量，发挥最佳的抗焦虑和抗抑郁作用；另一方面可拮抗美利曲辛的抗胆碱作用，避免出现心肌氧耗量增加、心动过速等副作用。两者合用可提高多种不同神经递质的含量，发挥最佳的抗焦虑和抗抑郁作用。近年来，国内外的消化科医师均十分重视对伴发焦虑状态

的便秘患者,也分别对此类患者同时给予缓泻剂和抗焦虑药物进行治疗^[8,9]。本研究治疗总有效率略低于国内其他研究^[9],原因可能由于入组的患者均为老年患者,且给予患者的抗焦虑药物剂量相对较小。但本研究结果也发现,对老年患者,给予小剂量即每日1片的氟哌噻吨/美利曲辛即可得到满意的治疗效果,且未出现严重不良反应,不良反应的发生率不高,可见老年患者服用小剂量抗焦虑药物安全性更高。需要说明的是,抗焦虑药物需在医师的指导下应用,无论用药还是停药都需要医师充分评估患者精神状况后做出决定,因此必须下医嘱前对患者进行充分告知。

总之,对于伴有轻中度焦虑状态的功能性便秘老年患者予以乳果糖合并小剂量氟哌噻吨/美利曲辛治疗是有效且安全的。但如何选择最佳疗程以及评价长期服用的效果和和不良反应尚有待更多临床研究来观察。

【参考文献】

- [1] Group of Gastrointestinal Dynamics, Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association, Group of Colorectal Surgery, Society of Surgery, Chinese Medical Association. Chinese Guidelines for Diagnosis and Management of Chronic Constipation(2007, Yangzhou)[J]. Chin J Dig, 2007, 27(9): 619-622. [中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,外科学分会结直肠肛门外科学组.中国慢性便秘的诊治指南(2007,扬州)[J].中华消化杂志,2007,27(9):619-622.]
- [2] Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, *et al.* Functional bowel disorders[J]. Gastroenterology, 2006, 130(5): 1480-1491.
- [3] Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(4): 750-759.
- [4] Ding SP, Hao XJ, Chen CX. Analysis on the correlative relationship of depression and anxiety with constipation in aged people[J]. Mod Prev Med, 2009, 36(18): 3488-3490. [丁淑平,郝习君,陈长香.老年人便秘与焦虑、抑郁发生的相关性分析[J].现代预防医学,2009,36(18):3488-3490.]
- [5] Xie ZH, Zhang HY, Li S, *et al.* A follow up study of the anxiety or gloomy mentality in the elderly in Xicheng District of Beijing[J]. Chin J Geriatr, 2013, 32(3): 341-344. [谢朝辉,张海燕,李硕,等.北京市西城区社区老年人焦虑抑郁随访研究[J].中华老年医学杂志,2013,32(3):341-344.]
- [6] Rao SS, Seaton K, Miller MJ. *et al.* Psychological profiles and quality of life differ between patients with dyssynergia and those with slow transit constipation[J]. J Psychosom Res, 2007, 63(4): 441-449.
- [7] Lundin E, Graf W, Karlbom U. Anorectal manovolumetry in the decision making before surgery for slow transit constipation[J]. Tech Coloproctol, 2007, 11(3): 259-265.
- [8] Spiegel DR, Kolb R. Treatment of irritable bowel syndrome with comorbid anxiety symptoms with mirtazapine[J]. Clin Neuropharmacol, 2011, 34(1): 36-38.
- [9] Yan ZH, Cui LH, Wang XH, *et al.* Clinical observation of anti-anxiety and anti-depressant drugs to treat chronic functional constipation[J]. Clin Focus, 2012, 27(22): 1960-1963. [闫志辉,崔立红,王晓辉,等.抗抑郁焦虑药物治疗慢性功能性便秘临床观察[J].临床荟萃,2012,27(22):1960-1963.]

(编辑:李菁竹)