

· 综述 ·

## 中枢神经调节剂在老年功能性胃肠病中的应用现状

董晓宇, 廖亮, 石卉\*

(中国人民解放军总医院第二医学中心消化内科, 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853)

**【摘要】** 功能性胃肠病是一组根据胃肠道症状分类的疾病, 其症状产生主要与脑-肠轴功能异常、动力紊乱、内脏高敏感、黏膜和免疫功能的改变、肠道菌群的变化、中枢神经系统处理功能异常相关, 在老年患者中发病率较高。单用常规药物治疗该病多难以缓解症状, 辅以中枢神经调节剂则可明显改善症状。然而老年人多存在共病状态, 因此在应用中枢神经调节剂时, 应注意药物种类、剂量和药物间相互作用, 避免毒副作用。本文主要对中枢神经调节剂在老年功能性胃肠病患者中对不同转运蛋白和受体的调节机制和作用、临床应用及副反应进行综述, 以期对老年功能性胃肠病患者应用中枢神经调节剂提供参考依据。

**【关键词】** 老年人; 中枢神经调节剂; 功能性胃肠病; 副反应

**【中图分类号】** R574 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.08.134

## Application status of central neuromodulators for functional gastrointestinal disorders in the elderly

DONG Xiao-Yu, LIAO Liang, SHI Hui\*

(Department of Gastroenterology, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing 100853, China)

**【Abstract】** Functional gastrointestinal disorders are a group of diseases classified by gastrointestinal symptoms, whose symptoms are mainly related to abnormal brain-intestinal axis, motility disorders, visceral hypersensitivity, changes in mucosal and immune function, changes in intestinal flora, and abnormal processing of the central nervous system. The prevalence of functional gastrointestinal disorders is quite high in the elderly patients. It is difficult to relieve the symptoms with conventional drugs alone, while neuromodulators of central nervous system can significantly improve the symptoms. However, the elderly often have comorbid conditions. Therefore, when using central nervous system modulators, attention should be paid to the type, dosage and drug-drug interactions to avoid toxic and side effects. In this paper, we mainly review the regulatory mechanism and effect, clinical application and side effects of the neuromodulators of central nervous system on different transporters and receptors in order to provide reference for their application for elderly patients with functional gastrointestinal disorders.

**【Key words】** aged; central neuromodulators; functional gastrointestinal disorders; side effects

*This work was supported by the Scientific Research Fund of Health Ministry of the PLA General Logistics Department (17BJZ46) and the Project of Central Healthcare Scientific Research Fund (W2017BJ17).*

*Corresponding author: SHI Hui, E-mail: shih301@aliyun.com*

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是一组根据胃肠道症状分类的疾病, 其症状产生主要与脑-肠轴功能异常、动力紊乱、内脏高敏感、黏膜和免疫功能的改变、肠道菌群的变化、中枢神经系统处理功能异常相关<sup>[1]</sup>。该病的发病率约15%~20%, 在老年人群中发病率更是逐年增高<sup>[2]</sup>。对于单用常规药物治疗难以缓解症状的患

者, 辅助以中枢神经调节剂(central neuromodulators, CNS)治疗, 可明显减轻疼痛、腹泻、便秘、恶心及改善睡眠等<sup>[3]</sup>。老年共病常见, 因此在应用 CNS 时, 需格外注意药物剂量和相关毒副作用。本文分别对治疗 FGIDs 的各类 CNS 的作用机制、临床应用和不良反应进行概述, 以期对老年功能性胃肠病患者应用 CNS 提供参考依据。

收稿日期: 2021-06-26; 接受日期: 2021-08-26

基金项目: 解放军总后勤部卫生部科研基金(17BJZ46); 中央保健科研课题(W2017BJ17)

通信作者: 石卉, E-mail: shih301@aliyun.com

## 1 CNS 调节脑-肠轴功能的机制

脑-肠轴功能传递主要包括自主神经系统、中枢神经系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)、胃肠道促肾上腺皮质激素释放因子系统(corticotropin-releasing factor, CRF)、肠道反应(肠黏膜屏障、肠道菌群和肠道黏膜免疫反应)等<sup>[4]</sup>。位于延髓的孤束核、胸腰椎和骶椎脊髓通过自主神经接收内脏信息,传递至中枢神经系统。神经元释放单胺类神经递质与神经受体结合,发生神经传递之后,转运蛋白单胺类神经递质再摄取回神经元,从而终止神经递质的作用并允许神经递质被重新利用。如果转运蛋白的作用被抑制,则神经元外单胺水平就会升高<sup>[5]</sup>。许多 CNS 通过抑制转运蛋白再摄取单胺类神经递质,从而维持神经突触间隙中的神经递质的高水平状态,进而阻断自主神经传递内脏信息<sup>[6-8]</sup>。

CNS 治疗功能性胃肠病的途径包括:(1)减少与胃肠道症状相关的心理困扰,如焦虑、过度警觉、选择性注意和灾难化思维<sup>[7,8]</sup>;(2)治疗伴发的精神疾病,如重症抑郁症<sup>[1]</sup>;(3)通过门控机制下调传入的内脏信号来降低内脏敏感性,从而减轻疼痛<sup>[9,10]</sup>;(4)通过调节胃肠道运动功能改善消化道症状<sup>[11]</sup>。

## 2 CNS 的作用靶点

(1)5-羟色胺转运蛋白(5-serotonin transporter, SERT):抑制 5-羟色胺转运蛋白能升高神经突触间隙中的 5-羟色胺水平;(2)去甲肾上腺素转运蛋白(norepinephrine transporter, NET):抑制 NET 能够升高神经突触间隙中去甲肾上腺素水平,从而起到镇痛和抗抑郁的作用;(3)多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT):抑制 DAT 可升高神经突触间隙中多巴胺水平,用于治疗抑郁症;(4)多巴胺受体亚型 2(dopamine receptor, D2):抑制 D2 可降低多巴胺水平,用于抗精神病、改善恶心;(5)5-羟色胺受体亚型 1(serotonin receptor subtype 1, 5HT<sub>1</sub>):刺激该受体可提高 5-羟色胺水平,从而起到抗焦虑和抑郁、改善胃顺应性和适应性的作用<sup>[12]</sup>;(6)5-羟色胺受体亚型 3(serotonin receptor subtype 3, 5HT<sub>3</sub>):抑制该受体可降低 5-HT 敏感性,用于缓解疼痛,恶心和腹泻<sup>[13]</sup>;(7)毒蕈碱受体亚型 1(muscarinic receptor, M1):拮抗毒蕈碱受体可造成抗胆碱能的副作用;(8)组胺受体亚型 1(histamine 1, H1):拮抗 H1 受体可出现嗜睡和体质量增加<sup>[14]</sup>。

## 3 CNS 在功能性胃肠病中的临床应用

### 3.1 三环类抗抑郁药

三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressant, TCA)最常用于治疗腹泻型肠易激综合征。TCA 在减轻功能性胃肠病所导致的疼痛,包括中枢介导的腹痛综合征、功能性胸痛和肛门直肠疼痛方面,比选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)更有效。其作用机制与抑制 5-羟色胺转运蛋白和去甲肾上腺素转运蛋白有关<sup>[15]</sup>。常用的三环类抗抑郁药包括阿米替林、丙咪嗪、地昔帕明。应以 12.5 mg 的小剂量起始,1 周后可逐渐增加至 25 mg,最大剂量不应超过 100 mg,1 个月评估治疗效果<sup>[1]</sup>。TCA 抑制心脏快速钠通道导致心脏动作电位的不应期延长,有诱发心律失常的风险。有心律失常风险的老年患者,应避免使用<sup>[3]</sup>。

### 3.2 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂

SSRI 主要用于伴有心理共病,如恐慌症、广泛性焦虑症、抑郁症、社交焦虑症、特定恐惧症或躯体症状障碍的患者<sup>[1]</sup>。SSRI 还可用于治疗便秘型肠易激综合征。常用的 SSRI 有舍曲林、氟西汀、帕罗西汀和西酞普兰。SSRI 影响细胞色素 P450 酶系统,老年患者共病多药同服时应格外注意药物副作用<sup>[16,17]</sup>。为减少首次使用 SSRI 时不安和焦虑的副作用,应从常规剂量的一半起用,1 周后逐渐增加至常规剂量。SSRI 起效较慢,疗效会延迟 2~3 周,因此可初始阶段联用苯二氮䓬类药物,推荐使用氯硝西泮(0.25~0.5 mg bid)“桥接”,4 周后逐渐减量,以短时间内缓解焦虑症状<sup>[3]</sup>。常用 SSRI 参考初始剂量:西酞普兰 10 mg,依他普仑 5 mg,氟西汀 10 mg,帕罗西汀 10 mg,舍曲林 25 mg<sup>[1]</sup>。此外,SSRI 容易出现停药综合征(恶心、头痛和感觉异常等),其中,帕罗西汀半衰期最短,出现停药综合征概率最高,可优先考虑半衰期最长、出现停药综合征概率最低的氟西汀。

### 3.3 5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂

5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)是治疗中枢介导的腹痛、功能性腹痛、功能性胸痛、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)和其他伴有腹壁疼痛或纤维肌痛等的主要药物。临床上常用的 SNRI 有度洛西汀、文拉法辛及米那普伦,其中度洛西汀镇痛的效果最为明显<sup>[1]</sup>,文拉法辛可用于治疗功能性消化不良<sup>[18]</sup>,米那普伦适用于纤维肌痛和

其他慢性躯体疼痛综合征。推荐治疗剂量:度洛西汀 30~90 mg, qd; 米那普仑 50~100 mg, bid; 文拉法辛 75~125 mg, qd<sup>[3]</sup>。

### 3.4 非典型抗精神病药

非典型抗精神病药, 又称第二代抗精神病药, 常用的药物包括喹硫平、阿立哌唑和奥氮平。对于三环类抗抑郁药或 SNRI 治疗无效的患者, 非典型抗精神病药物可作为二线增强剂, 在用药 4 周加用有助于减轻焦虑、改善睡眠<sup>[19]</sup>。低剂量的喹硫平 (25~50 mg, qd) 可增加三环类抗抑郁药或 SNRI 的止痛效果, 改善睡眠和抗焦虑。如果发生体重增加或嗜睡的副作用, 可选择阿立哌唑 2.5~5.0 mg, qd 或依匹哌唑 1.0~1.5 mg, qd<sup>[3]</sup>。

### 3.5 其他药物

其他药物有丁螺环酮、曲唑酮、米氮平等。丁螺环酮是一种 5-羟色胺 1A (serotonin 1a, 5HT1A) 激动剂。它是一种非苯二氮䓬类抗焦虑神经调节剂, 可改善胃顺应性, 增强胃底松弛, 治疗功能性消化不良和餐后窘迫综合征。治疗功能性消化不良时常用剂量为 15~45 mg, bid。曲唑酮 (75~150 mg, qd) 可阻断 5-羟色胺受体亚型 2 (serotonin receptor subtype 2, 5HT2) 受体和 5-羟色胺再摄取, 治疗功能性胸痛<sup>[20]</sup>。米氮平是一种选择性  $\alpha$ -2 肾上腺素能激动剂, 可阻断 5HT2、5HT3 和 H1 受体。用于治疗慢性恶心、消化不良、失眠和体重减轻<sup>[21]</sup>, 有效剂量为 15~45 mg, qd。

## 4 CNS 的副作用对老年患者的影响

(1) 恶心: 大多数 SSRI 和 SNRI 可能会产生恶心, 特别是在治疗过程的早期可能会产生恶心, 与食物同时服用可以减轻恶心反应。(2) 腹泻及便秘: 大部分 SSRI 会引起腹泻 (帕罗西汀具有较强的抗胆碱作用, 不容易导致腹泻), 导致老年患者水电解质紊乱。所有三环类抗抑郁药及一些非典型抗精神病药 (如奥氮平) 可能引起便秘, 导致排便费力、腹压增高, 易诱发心脑血管急性事件。(3) 消化道出血: SSRI 可阻断血小板对 5-羟色胺的再摄取, 抑制血小板聚集, 故应避免联合使用非甾体类抗炎药, 如果必须联用, 建议加用质子泵抑制剂。对于胃肠道出血高风险患者, 建议选择其他中枢神经调节剂。(4) 代谢综合征: 非典型抗精神病药物可导致代谢综合征, 继而引起肝损伤<sup>[22]</sup>。老年患者肝脏代谢功能减退更易诱发肝损害, 要注意降低初始剂量, 定期复查肝功能与血脂。(5) 5-羟色胺综合征: SSRI、SNRI 及抑制 5-羟色胺转运蛋白的药物有可能引起

与 5-羟色胺毒性相关的症状, 包括发烧、肌肉僵硬、震颤、意识模糊、心动过速、癫痫发作和瞳孔扩张<sup>[23]</sup>。曲坦类、曲马多、恩丹西酮和利奈唑胺也会产生 5-羟色胺综合征, 要避免联用。(6) 镇静: 老年人应用硫氮卓酮类等神经精神药物较常见, 给予 CNS 时, 既要取其初期联合应用的助眠效果, 同时要注意可能加重的毒副作用, 并适量减少安眠药物剂量。

## 5 总结

总之, 老年人心理问题多见, 在治疗伴有心理共病的老年功能性胃肠病时应首选 CNS 或 CNS 与常规药物联用治疗。同时, 由于老年患者常多病共存, 应注意药物种类、剂量和药物间相互作用, 避免 CNS 的毒副作用。目前虽有不少针对功能性胃肠病的抗抑郁药的临床研究和荟萃分析, 但还不能完全解决 CNS 临床应用问题, 而且 SSRI、SNRI、TCA 和非典型抗精神病药物用于治疗老年功能性胃肠病的相关研究较少。因此, 尚需要进一步临床试验, 积累相关临床数据, 为临床医师合理使用 CNS 药物提供帮助。

### 【参考文献】

- [1] Drossman DA, Tack J, Ford AC, *et al.* Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): a Rome foundation working team report [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4): 1140-1171. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.279.
- [2] 陈磊, 全俊, 张旭东, 等. 老年人肠易激综合征并功能性消化不良与胃肠激素相关性研究 [J]. *中华老年医学杂志*, 2015, 34(4): 394-396. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.04.014.  
Chen L, Quan J, Zhang XD, *et al.* Correlation between functional dyspepsia-overlapped irritable bowel syndrome and gastrointestinal hormones in the elderly [J]. *Chin J Geriatr*, 2015, 34(4): 394-396. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.04.014.
- [3] Sobin WH, Heinrich TW, Drossman DA. Central neuromodulators for treating functional GI disorders: a primer [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(5): 693-702. DOI: 10.1038/ajg.2017.57.
- [4] Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(1): 36-49. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.003.
- [5] Hannibal KE, Bishop MD. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation [J]. *Phys Ther*, 2014, 94(12): 1816-1825. DOI: 10.2522/ptj.20130597.

- [6] Yi LS, Sun HH, Ge C, *et al.* Role of insular cortex in visceral hypersensitivity model in rats subjected to chronic stress [J]. *Psychiatry Res*, 2014, 220(3): 1138-1143. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.09.019.
- [7] Kim SE, Chang L. Overlap between functional GI disorders and other functional syndromes: what are the underlying mechanisms? [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(10): 895-913. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01993.x.
- [8] Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, *et al.* Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150: 355-367. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.027.
- [9] Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes [J]. *Annu Rev Med*, 2011, 62: 381-396. DOI: 10.1146/annurev-med-012309-103958.
- [10] Keefer L, Drossman DA, Guthrie E, *et al.* Centrally mediated disorders of gastrointestinal pain [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150: 1408-1419. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.034.
- [11] Israelyan N, Del Colle A, Li Z, *et al.* Effects of serotonin and slow-release 5-hydroxytryptophan on gastrointestinal motility in a mouse model of depression [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(2): 507-521. e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.022.
- [12] Tack J, Janssen P, Masaoka T, *et al.* Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(11): 1239-1245. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.06.036.
- [13] Tack J, Ly HG, Carbone F, *et al.* Efficacy of mirtazapine in patients with functional dyspepsia and weight loss [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(3): 385-392. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.09.043.
- [14] Quigley EMM. Prokinetics in the management of functional gastrointestinal disorders [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2015, 21(3): 330-336. DOI: 10.5056/jnm15094.
- [15] Talley NJ, Locke GR, Saito YA, *et al.* Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2): 340-349. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.020.
- [16] Chen SL. A review of drug therapy for functional dyspepsia [J]. *J Dig Dis*, 2013, 14(12): 623-625. DOI: 10.1111/1751-2980.12094.
- [17] Luo QQ, Chen SL. Use of neurotransmitter regulators in functional gastrointestinal disorders based on symptom analysis [J]. *J Dig Dis*, 2017, 18(4): 203-206. DOI: 10.1111/1751-2980.12472.
- [18] 刘铃钰, 方秀才. 抗抑郁药在疼痛性功能性胃肠病中镇痛机制的研究进展 [J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(4): 281-284. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20190708-00299.
- Liu LY, Fang XC. Advances in studies on analgesic mechanisms of antidepressants in treating painful functional gastrointestinal disease [J]. *Chin J Dig*, 2020, 40(4): 281-284. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20190708-00299.
- [19] Herrick LM, Camilleri M, Schleck CD, *et al.* Effects of amitriptyline and escitalopram on sleep and mood in patients with functional dyspepsia [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(3): 401-406. e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.10.021.
- [20] Antonelli Incalzi R, Caraci F, Cuomo A, *et al.* Personalized treatment of depression phenotypes: role of trazodone in depression with insomnia [J]. *Riv Psichiatr*, 2020, 55(6): 371-379. DOI: 10.1708/3503.34896.
- [21] Oliva V, Lippi M, Paci R, *et al.* Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 109: 110266. DOI: 10.1016/J.PNPBP.2021.110266.
- [22] Molina JD, Avila S, Rubio G, *et al.* Metabolomic connections between schizophrenia, antipsychotic drugs and metabolic syndrome: a variety of players [J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(39): 4049-4061. DOI: 10.2174/1381612827666210804110139.
- [23] Garel N, Greenway KT, Tabbane K, *et al.* Serotonin syndrome: SSRIs are not the only culprit [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2021, 46(3): E369-E370. DOI: 10.1503/JPN.210001.

(编辑: 郑真真)