

# 抗抑郁药在消化性溃疡中的应用

杜彦彦, 朱祥路\*

(贵州医科大学精神病学教研室, 贵州 贵阳 550004)

\* 通信作者: 朱祥路, E-mail: zhuxianglujixiang@foxmail.com)

**【摘要】** 进入 21 世纪以来, 随着生活节奏的加快和受不良因素的影响, 全球消化性溃疡的发生率和致死率逐年上升, 严重影响人们的健康和生活质量。传统西医防治消化性溃疡主要采取抑酸制剂、黏膜保护剂及抗生素联合应用的方案, 不能解决其复发的问题。消化性溃疡是一种常见的心身疾病, 精神心理因素对该病的发生有重要影响, 多种抗抑郁药已被用于消化性溃疡的治疗。本文总结近年来常用抗抑郁药治疗消化性溃疡的临床研究, 为消化性溃疡的治疗提供新的思路。

**【关键词】** 消化性溃疡; 精神心理因素; 抗抑郁药物

中图分类号: R573.1 + R574.1

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.06.020

## Influence of antidepressant drugs for peptic ulcer

Du Yanyan, Zhu Xianglu\*

(Psychiatry Department of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

\* Corresponding author: Zhu Xianglu, E-mail: zhuxianglujixiang@foxmail.com)

**【Abstract】** Since entering the 21 century, with the accelerated pace of life and the influence of adverse factors, the global incidence and fatality rate of peptic ulcer (PU) increased year by year, the people's health and quality of life were seriously affected. In traditional western medicine, prevention and treatment of peptic ulcer mainly took combination method of acid suppression agents, mucosal protective agent and antibiotics, which couldn't solve the problem of recurrence. PU is a common psychosomatic disease, psychological factor plays an important role in the occurrence of PU, a variety of antidepressant drugs have been used for the treatment of PU. This article summarizes clinical research about commonly used antidepressant drugs in the treatment of PU in recent years, and to provide a new idea for the treatment of PU.

**【Key words】** Peptic ulcer; Psychological factors; Antidepressant drugs

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)泛指胃肠道黏膜被胃液侵蚀而形成深达黏膜下层的黏膜破损,可发生于食管、胃、十二指肠以及胃空肠吻合口,包括胃黏膜的 Meckel 憩室。临床上以胃溃疡(gastric ulcer, GU)和十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)常见。其主要并发症有出血、穿孔、幽门梗阻和胃溃疡癌变。消化性溃疡是一种全球性多发病,约 10% 的人一生中患过此病,该病死亡率为 2% ~ 3%,主要死于并发症,尤其是大量出血和急性穿孔,处理不及时可导致 2.5% ~ 5.0% 的死亡率<sup>[1]</sup>。近年来,越来越多的研究显示消化性溃疡是生物和心理社会因素共同作用的结果。生物因素是溃疡病的生理基础,个体心理特征是溃疡病的易患素质。此外,溃疡病与心理健康损害互为因果,心理损害可引起溃疡病,溃疡病又可作为生活事件加剧心理损害,形成恶性循环,使溃疡病难以治愈。一项 Meta 分析显示,无论是已确诊还是未确诊心理疾病的消化性溃疡患者,传统治疗联合抗焦虑抑郁治疗均可提高消化性溃疡的愈合率<sup>[2]</sup>。目前关于抗抑郁药治疗消化性溃疡的临床

报道较多,但相关综述极少,本文总结近年来临床上常用抗抑郁药物对消化性溃疡疗效的研究,为今后消化性溃疡的治疗提供新的思路。

### 1 消化性溃疡的发生机制

#### 1.1 生理因素对消化性溃疡的影响

一般认为消化性溃疡的发生和发展是由于胃及十二指肠黏膜的防御因素和损害因素失衡导致的。胃黏膜损害因素包括:①胃酸和胃蛋白酶;②药物因素,如非甾体抗炎药(Non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAIDs);③幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)感染;④胆盐;⑤乙醇。防御因素包括:①胃黏膜黏液屏障;②黏膜血流;③前列腺素及表皮生长因子;④细胞再生;⑤碳酸氢盐等<sup>[3]</sup>。当胃黏膜的防御因素明显弱于损害因素时,消化性溃疡就可能发生。近年来,越来越多的研究显示除上述因素外,心理应激、个性特征、社会支持等在消化性溃疡的发生、发展及转归过程中均发挥着重要作用。有学者认为心理社会因素在消化性溃疡的形成中有重要影响,甚至超过了 Hp 感染和 NSAIDs 的影响。

项目基金:贵州省联合基金(黔科合 LH 字[2014]7109)

## 1.2 心理因素对消化性溃疡的影响

近年来的动物实验和临床研究表明,情绪既受大脑皮层的调节,又与边缘系统、脑干网状结构、植物神经系统及内分泌系统有非常密切的联系。当精神紧张、悲伤、愤怒、低沉时,可引起大脑皮层功能失调及植物神经系统功能紊乱。当迷走神经异常兴奋时,通过刺激壁细胞和 G 细胞,使胃酸分泌过多,造成充血的胃黏膜脆性增加而发生糜烂性溃疡。当焦虑或抑郁等精神因素对下丘脑产生刺激时,下丘脑将刺激传递给垂体,垂体刺激肾上腺,通过内分泌系统使肾上腺皮质激素增加,增加胃酸、胃蛋白酶的分泌并抑制胃黏液的分泌,从而增强胃黏膜的损害因素并削弱保护因素,导致溃疡病发生或促使其复发。现有研究表明情绪应激最终是通过影响胃黏膜损害因素的侵袭力,如 Hp 感染、胃酸或胃蛋白酶的消化作用等和胃黏膜的防御能力,如胃黏膜血流、前列腺素、黏液-碳酸氢盐屏障和表皮生长因子等,使损害因素对胃黏膜的侵袭力和胃黏膜的防御能力失去平衡,导致消化性溃疡的发生。

抑郁症是消化性溃疡的重要诱因,抑郁症中存在的心理应激促发了生理应激反应,应激过程中的下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis,HPA)兴奋、免疫应答、缺血、缺氧、氧化应激产生的活性氧(ROS)导致胃黏膜缺血缺氧,诱发消化性溃疡<sup>[4]</sup>。抑郁症患者的血液检测结果和尸检研究提示患者的外周与中枢均有氧化应激反应<sup>[5-6]</sup>。

## 2 抗抑郁药物对消化性溃疡的影响

抗抑郁药物主要包括选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors,SSRIs)与 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors,SNRIs)。Suleyman 等<sup>[7]</sup>发现抗抑郁药能阻止吲哚美辛所致胃溃疡大鼠胃黏膜中抗氧化剂谷胱甘肽(glutathione,GSH)的减少及超氧化物歧化酶活性的下降,同时能减少过氧化物丙二醛的含量,降低髓过氧化物酶的活性。有学者发现抗抑郁药能减轻压力性溃疡所致的胃黏膜损伤,抑酸剂能减轻抑郁样行为,认为抑郁症和压力性溃疡有共同的发病机制—HPA 轴的影响,其中大脑的 H<sub>2</sub> 受体起重要作用<sup>[8]</sup>。下文将临床常用的 SSRIs 和 SNRIs 类药物对消化性溃疡的疗效予以归纳总结。

### 2.1 氟西汀

氟西汀属 SSRIs 类药物。张存良等<sup>[9]</sup>采用常规

内科疗法联合氟西汀 10~20 mg/d 对经胃镜或钡餐确诊的消化性溃疡患者(胃溃疡 73 例,十二指肠溃疡 48 例)治疗后,联合治疗组的焦虑抑郁情绪明显缓解,且溃疡愈合速度快于单用内科治疗组,无明显副作用,安全性较高,依从性好。Zhang 等<sup>[8]</sup>发现氟西汀能减轻慢性心理应激性溃疡(chronic psychological stress ulcer,CPSU)、慢性应激抑郁(chronic stress depression,CSD)所致的胃黏膜损伤。有学者通过动物实验发现氟西汀可提高大鼠大脑皮质中的  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)水平,GABA 可通过感觉神经和一氧化氮(NO)系统介导增加胃黏膜血流量,达到保护胃黏膜的目的<sup>[10]</sup>。

### 2.2 帕罗西汀

帕罗西汀属 SSRIs 类药物。刘涛生等<sup>[11]</sup>观察抗消化性溃疡药联合帕罗西汀对 18 例消化性溃疡患者的疗效,发现其溃疡面积缩小,且溃疡面积的缩小与汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale,HAMA)评分下降呈正相关。何建忠等<sup>[12]</sup>针对 108 例消化性溃疡患者的随机对照研究(randomized controlled trial,RCT)发现,帕罗西汀联合雷尼替丁治疗组患者的溃疡愈合率和消化道症状改善情况均优于单用雷尼替丁组,且联合组明显缩短了缓解消化道症状的时间,促使溃疡愈合,认为帕罗西汀可通过消除患者的紧张情绪,使胃肠功能及血液循环趋于平衡,促进溃疡病灶愈合。Takahashi 等<sup>[13]</sup>用水浸拘束诱导急性胃黏膜损伤模型,比较单次与重复帕罗西汀预处理对大鼠胃黏膜的影响,发现重复用药能明显改善胃黏膜病变;同时测量血清皮质酮的浓度,结果显示压力应激可引起皮质酮升高,经 8 天预处理的血清皮质酮并未因应激的影响而升高。也有研究显示,对应激性大鼠重复给予帕罗西汀 8~22 天,能减轻压力所致的应激,可能是由于抗抑郁药在某种程度上增加了海马神经元的形成<sup>[14]</sup>。Takahashi 等<sup>[13]</sup>认为 SSRIs 对胃黏膜的保护作用是通过诱导大脑在更高水平调节应力状态的弹性,而不是直接对胃的影响。

### 2.3 舍曲林

舍曲林属 SSRIs 类药物。陈春凤等<sup>[15]</sup>在三联疗法的基础上联用舍曲林,发现 Hp 阳性消化性溃疡合并抑郁症患者的腹痛程度、电子胃镜检查结果、Hp 阳性率和汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale,HAMD)评分结果均较治疗前改善。盐酸舍曲林可有效升高神经突触间隙之间多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)与去甲肾上腺素(NE)等神经递

质水平,改善抑郁症状,调节中枢神经功能,并降低胃液中的胃酸,改善胃蛋白酶的过度分泌,促进消化性溃疡的愈合。

## 2.4 西酞普兰

西酞普兰属 SSRI 类药物。有学者比较西咪替丁联合西酞普兰与单用西咪替丁治疗消化性溃疡的效果,发现联用组的症状自评量表(Self-reporting Inventory, SCL-90)总评分、总均分、阳性项目数和躯体化、强迫、抑郁、焦虑 4 个因子评分均降低,认为西酞普兰既能提高对消化性溃疡的疗效,又能促进患者的心理健康,提高患者的生活质量<sup>[16]</sup>。一项西酞普兰对胃黏膜保护作用的研究发现,西酞普兰可通过内生的具有活性的巯基(-SH)、前列腺素(prostaglandin, PG)、ATP 敏感性钾通道(ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel, KATP 通道)的开放和 NO 的合成来保护胃黏膜;还可减少自由基的生成,降低脂质过氧化物作用,降低应激所致的胃黏膜血管通透性,增加黏液的分泌,从而加强胃黏膜防御屏障作用。西酞普兰可多方面多途径来保护胃黏膜<sup>[17]</sup>。

## 2.5 氟伏沙明

氟伏沙明属 SSRI 类药物。Dursun 等<sup>[18]</sup>的研究发现,经伏氟沙明预处理的吲哚美辛所致胃溃疡大鼠胃黏膜中, GSH 和 NO 含量增加,同时氧化剂参数水平、髓过氧化物酶和丙二醛含量降低, GSH 和 GSH-related 酶被认为是重要的人体细胞膜保护剂。GSH 对抗过氧化氢和有氧的氧自由基,从而保护细胞免受伤害。NO 可以调节酸水平、胃黏液分泌和胃组织血液流动<sup>[19]</sup>。氟伏沙明能抑制细胞色素 P450 酶(cytochrome P450 enzymes, CYP) 1A2<sup>[20]</sup>, 该酶能促进 ROS 的生成<sup>[21]</sup>, 减少对胃黏膜的氧化损伤。总之,氟伏沙明抗溃疡作用是通过减少氧化剂参数水平和增加抗氧化剂参数水平实现的。

## 2.6 文拉法辛

文拉法辛属 SNRI 类药物。一项针对无 Hp 感染消化性溃疡伴抑郁焦虑症状患者的 RCT 发现,传统治疗(制酸剂及胃黏膜保护剂)联合文拉法辛组患者的消化不良症状、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评分及胃镜复查结果均优于传统治疗组。认为传统疗法联合文拉法辛对无 Hp 感染消化性溃疡的疗效显著<sup>[22]</sup>。还有学者发现文拉法辛联合奥美拉唑、铝碳酸镁和莫沙比利治疗慢性浅表性胃炎合并焦虑障碍,可有效治疗胃炎并改

善焦虑症状<sup>[23]</sup>。

## 2.7 度洛西汀

度洛西汀属 SNRI 类药物。冀呈雪<sup>[24]</sup>的研究显示,盐酸度洛西汀、氟西汀和米氮平能减少吲哚美辛诱导的胃溃疡大鼠胃黏膜溃疡指数或出血评分;盐酸度洛西汀、氟西汀、阿米替林和米氮平能减少利血平诱导的胃溃疡大鼠胃黏膜溃疡指数或黏膜出血。盐酸度洛西汀可有效逆转水浸-拘束 6 h 导致的胃黏膜病理变化,逆转应激引起的黏膜组织结构破坏,维持黏膜细胞和腺体的正常形态,有保护胃黏膜的作用。盐酸度洛西汀可能通过对神经递质、HPA 轴以及炎症免疫三条通路的调节保护胃黏膜,其作用机制可能为:①通过上调下丘脑或皮层内 NE 和 5-HT 含量,逆转应激诱导的胃壁 5-HT 含量降低,增强 NE 和 5-HT 功能。②通过减少应激诱导的大鼠下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)和血清促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)含量,减少血清皮质酮含量,从而下调 HPA 轴的活性。③通过减少应激诱导的胃黏膜细胞凋亡因子配体(Fas-Ligand)、炎性细胞趋化因子 CINC-2a、CINC-3 和胸腺趋化因子 Thymus Chemokine-1 含量从而减少黏膜细胞的凋亡和炎性细胞的募集,减轻胃黏膜局部的炎症反应;通过减少应激诱导的机体淋巴细胞以及中间细胞等炎性细胞的数目,减弱应激导致的炎症免疫反应。

## 3 小 结

综上所述,消化性溃疡是生物和心理社会因素共同作用的结果,其中,心理因素对该病的发生、发展、治疗和预后具有重要影响,而传统治疗主要针对消化道症状,采取抑酸制剂、黏膜保护剂和抗生素联用的治疗方法,不能达到身心同治的效果,且复发率较高。在竞争激烈的当今社会,人们受焦虑和抑郁情绪的影响较大,随着生活节奏的加快和受不良环境等因素的影响,消化性溃疡的发病率有明显增长趋势。从生物-心理-社会医学模式的角度来看,更应重视心理社会因素对消化性溃疡的影响,打破传统观念,强调身心同治。在今后的治疗中,医护人员需鉴别患者的消化性溃疡是否与其自身心理状态有关,着重病因的治疗;对伴焦虑或抑郁情绪的患者,要对其进行心理干预或在内科常规治疗基础上给予抗焦虑或抗抑郁治疗以调节患者情绪,减轻甚至消除焦虑、抑郁症状,可能有利于提高治愈率,并防止

其复发。但抗抑郁药对消化性溃疡胃黏膜保护作用的具体机制尚不清楚, 还需更深入的研究予以论证。

## 参考文献

- [1] 李国庆. 消化性溃疡的流行病学分析[J]. 现代诊断与治疗, 2005, 16(6): 378-379.
- [2] 何瑛珊. 联合抗焦虑、抑郁药物治疗消化性溃疡有效性的 Meta 分析[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2015.
- [3] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 387-395.
- [4] Shelton RC. The molecular neurobiology of depression[J]. Nature, 2008, 455(7215): 894-902.
- [5] Sarandol A, Sarandol E, Eker SS. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems[J]. Hum Psychopharmacol, 2007, 22(2): 67-73.
- [6] Gawryluk JW, Wang JF, Andrezza AC, et al. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2011, 14(1): 123-130.
- [7] Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, et al. Comparative study on the gastroprotective potential of some antidepressants in indomethacin-induced ulcer in rats[J]. Chem Biol Interact, 2009, 180(2): 318-324.
- [8] Zhang S, Xu Z, Gao Y, et al. Bidirectional crosstalk between stress-induced gastric ulcer and depression under chronic stress[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51148.
- [9] 张存良, 李艳红, 吴强. 联用抗抑郁药治疗消化性溃疡的临床研究[J]. 中国健康心理学杂志, 2006, 14(6): 673-674.
- [10] Harty RF, Ancha HR, Xia Y, et al. GABAergic mechanisms of gastroprotection in the rat: role of sensory neurons, prostaglandins, and nitric oxide[J]. Dig Dis Sci, 49(11-12): 1875-1881.
- [11] 刘涛生, 孙学礼, 孙兆明, 等. 合用帕罗西汀治疗消化性溃疡患者的临床研究[J]. 华西医学, 2002, 17(3): 361.
- [12] 何建忠, 孙文阁. 雷尼替丁联合帕罗西汀治疗消化性溃疡 54 例临床观察[J]. 武警医学, 2002, 13(10): 611.
- [13] Takahashi T, Suzuki G, Nibuya M, et al. Therapeutic effect of paroxetine on stress-induced gastric lesions in mice[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2012, 36(1): 39-43.
- [14] Hogg N, Kalyanaraman B. Nitric oxide and lipid peroxidation[J]. Biochim Biophys Acta, 1999, 1411(2-3): 378-384.
- [15] 陈春风, 高静芳, 朱翔贞, 等. 舍曲林联合三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡合并抑郁症的疗效[J]. 中华全科医学, 2016, 14(5): 807-809.
- [16] 徐太军. 小剂量阿普唑仑辅助治疗胃溃疡的临床观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(8): 569-570, 573.
- [17] Saxena B, Singh S. Investigations on gastroprotective effect of citalopram, an antidepressant drug against stress and pyloric ligation induced ulcers[J]. Pharmacol Rep, 2011, 63(6): 1413-1426.
- [18] Dursun H, Bilici M, Albayrak F, et al. Antiulcer activity of fluvoxamine in rats and its effect on oxidant and antioxidant parameters in stomach tissue[J]. BMC Gastroenterol, 2009, 9: 36.
- [19] Martín MJ, Jiménez MD, Motilva V. New issues about nitric oxide and its effects on the gastrointestinal tract[J]. Curr Pharm Des, 2001, 7(10): 881-908.
- [20] Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update[J]. Clin Ther, 2008, 30(7): 1206-1227.
- [21] Schlezinger JJ, White RD, Stegeman JJ. Oxidative inactivation of cytochrome P-450 1A (CYP1A) stimulated by 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl: production of reactive oxygen by vertebrate CYP1As[J]. Mol Pharmacol, 1999, 56(3): 588-597.
- [22] 欧阳淼, 邹益友. 文拉法辛在无幽门螺杆菌感染消化性溃疡治疗中的作用[J]. 广东医学, 2006, 27(10): 1554-1555.
- [23] 杨正贵, 朱祥路, 杨正兰, 等. 文拉法辛治疗广泛性焦虑障碍合并慢性胃炎的临床观察[J]. 大家健康(学术版), 2014(9): 131.
- [24] 冀呈雪. 新型抗抑郁药的药效学评价抗抑郁药对大鼠应激性胃黏膜损伤的保护作用及其机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.

(收稿日期: 2016-10-13)

(本文编辑: 唐雪莉)