

抗抑郁剂治疗幽门螺杆菌阳性的慢性胃炎的临床对照分析

李一云¹, 黄梅华¹, 张红梅² (1.镇江市第四人民医院, 江苏 镇江 212001; 2.苏州市高新区疾控中心, 江苏 苏州 215011)

摘要: 目的 探讨抗抑郁剂对幽门螺杆菌阳性的慢性胃炎的治疗作用。方法 将 56 例幽门螺杆菌阳性的慢性胃炎分成 A、B 两组, A 组 30 例予三联治疗, B 组 26 例予抗抑郁剂(米氮平或帕罗西汀)治疗, 对 A、B 两组治疗前与治疗 6 周时汉密顿抑郁量表(HAMD)总分、不良反应量表(TESS)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)浓度及治疗 6 周后幽门螺杆菌的未愈率进行测定、对照。结果 两组治疗后 HAMD 总分、TESS、IL-6、TNF- α 均提示差异有显著性, 而幽门螺杆菌阳性的慢性胃炎的幽门螺杆菌未愈率两组比较差异无显著性。结论 抗抑郁剂可能是通过改变患者的免疫功能而抑制幽门螺杆菌的生存, 可以作为幽门螺杆菌阳性的慢性胃炎有效治疗途径之一。

关键词: 幽门螺杆菌; 慢性胃炎; 抗抑郁剂

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2009)06-0513-04

The Therapeutic Effect of Anti-depressants on Chronic Gastritis with *Helicobacter pylori*

LI Yiyun¹, HUANG Meihua¹, ZHANG Hongmei² (1. The Fourth People's Hospital of Zhenjiang, Zhenjiang 212001, China; 2. Center for Disease Control in Suzhou Gaoxin Zones, Suzhou 215011, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To estimate the therapeutic effect of anti-depressants (mirtazapine or Paxil) in the treatment of the

作者简介: 李一云, 女, 主任医师

Tel: 15862999553

E-mail: zll20062006@yahoo.com.cn

chronic gastritis with *Helicobacter pylori*. **METHODS** Fifty-six patients who were suffering from the chronic gastritis with *Helicobacter pylori* were divided into group A (30 cases) and group B (26 cases). Patients in group A took the triple treatment, and patients in group B took anti-depressants (mirtazapine or Paxil). Score of HAMD and TESS, blood concentration of IL-6 and TNF- α of each patient before and after 6 weeks' treatment, and the uncured ratio of *Helicobacter pylori* were measured and compared respectively. **RESULTS** The score of HAMD and TESS, blood concentration of IL-6 and TNF- α of each patient in the two groups changed significantly ($P < 0.01$), while the uncured ratio of *Helicobacter pylori* showed no differences between the two groups. **CONCLUSION** Anti-depressants might inhibit the growth of *Helicobacter pylori* by improving the immunity function of the patients, and it might be an effective way to cure the chronic gastritis with *Helicobacter pylori* in future.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*; chronic gastritis; anti-depressants

大量的研究报道证实了幽门螺杆菌是引起慢性胃炎、十二指肠溃疡的主要致病菌,目前临床上对慢性胃炎的治疗仍以幽门螺杆菌的根治、胃部的局限性用药作为一线的、甚至是单一的治疗手段,尤其是对幽门螺杆菌阳性的患者。然而在临床上仍有相当高比例的幽门螺杆菌阳性的慢性胃炎患者,虽然经过正规的三联或四联治疗,但幽门螺杆菌仍为阳性,胃部不适症状依然存在,加上该疗法不良反应大,同时可能导致幽门螺杆菌耐药株的产生,从而进一步增加了治疗难度。近年来,人们在研究替代抗生素治疗幽门螺杆菌感染,如免疫球蛋白替代疗法等方面进行了大量的研究^[1],也有大量文献报道有关抗抑郁剂对功能性胃肠疾病的治疗取得了良好的疗效^[2],然而情绪与幽门螺杆菌之间的关系如何?慢性胃炎是否可以首选抗抑郁剂改善胃部症状及使幽门螺杆菌转阴?针对这些问题,本试验对幽门螺杆菌阳性的慢性胃炎进行抗抑郁剂与三联治疗的临床对照分析。

1 对象与方法

1.1 对象

患者来自2005年6月至2006年5月本院、镇江市第一人民医院、江苏大学附属医院消化科及心理科门诊有胃部不适症状症,即上腹隐痛、不适、钝痛、饱胀、嗝气、反酸、消化不良等或有食欲不振、疲乏等,通过胃镜检查提示慢性胃炎并伴幽门螺杆菌阳性者^[3]共56例,其中男性18例,女性38例;年龄18~65岁,平均年龄(35.2 $\pm$ 12.3)岁。病前未用过精神类药物或三联治疗。病程12~60月,平均病程(11.0 $\pm$ 5.6)月,入组前予汉密顿抑郁量表(HAMD)17项量表进行评分^[4],总分为10.6 $\pm$ 5.0。排除严重的躯体疾病,入组前1个月无感染现象,半年内未使用过免疫制剂和激素等药物。

1.2 方法

征得患者同意后,根据不同的治疗方法,将56例患者分为A、B两组,A组30例予三联治疗

(奥美拉唑20 mg、阿莫西林1.0 g、灭滴灵0.4 g,2次 $\cdot$ d⁻¹),B组26例给予米氮平(南京欧加农制药有限公司,商品名:瑞美隆,剂型:30 mg $\cdot$ 片⁻¹,30 mg,1次 $\cdot$ d⁻¹)或帕罗西汀(浙江华海药业有限公司,商品名:乐友,剂型:20 mg $\cdot$ 片⁻¹,20 mg,1次 $\cdot$ d⁻¹)治疗。

三联治疗疗程为10 d,如果胃部不适症状未改善,继续用药10 d。抗抑郁治疗疗程为6周。将治疗效果分为3类:治愈(治疗6周胃部不适症状消失,及复查胃镜幽门螺杆菌转阴);部分改善(仅幽门螺杆菌转阴性,或仅症状消失);未愈(幽门螺杆菌阳性及症状未消失)。

IL-6、TNF- α 浓度测定:A、B两组共采血2次,治疗前与治疗6周,分别于早晨8点左右空腹取肘静脉血4 mL,凝血后离心分离血清,置于-40℃冰箱冻存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清IL-6、TNF- α ,试剂盒是由RapidBio Lab.Calabasas, California, USA提供,严格按照试剂盒说明书操作,IL-6、TNF- α 的浓度单位为 μ g $\cdot$ L⁻¹。

对A、B两组治疗前与治疗6周时汉密顿抑郁量表(HAMD)总分、测定患者的情绪,总分 >8 分表明存在抑郁情绪,不良反应评定量表(TESS)^[5]评定药物不良反应、IL-6、TNF- α 浓度及治疗后幽门螺杆菌的未愈率,血常规、肝肾功能及心电图进行测定、比较。

1.3 统计学处理

所有数据输入计算机,应用SPSS10.0统计软件包进行配对 t 检验和独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 A、B两组治疗前、治疗后6周HAMD分值比较及治疗前后自身对照

A、B两组治疗前差异无显著性,治疗后差异有显著性;A、B两组自身对照差异均有显著性,见表1。

表1 A、B 两组治疗前、治疗后 6 周 HAMD 分值比较及治疗前后自身对照($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of the HAMD total credits before and after 6 weeks' treatment between group A and B self-control($\bar{x} \pm s$)

	A 组(n=30)		B 组(n=26)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HAMD	11.23±4.21	7.33±3.17 ¹⁾	9.23±4.18	3.31±2.10 ¹⁾

注: 治疗后与帕罗西汀或米氮平组比较、自身对照, ¹⁾P<0.01
Note: Compared with paroxetine or mirtazapine group after treatmentself-control, ¹⁾P<0.01

2.2 治疗后幽门螺杆菌的未愈率比较

A 组未愈 5 例, B 组未愈 4 例, 两组经 χ^2 检验, $\chi^2=0.02$, $P>0.05$, 说明差异无显著性。

2.3 A、B 两组治疗前、治疗后血清 IL-6、TNF- α 比较及自身对照

A、B 两组治疗前对照差异无显著性, 但治疗后对照差异有显著性, A、B 两组治疗前后分别自身对照差异有显著性, 见表 2。

表2 A、B 两组治疗前与治疗后血清 IL-6、TNF- α 比较及自身对照($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of the IL-6 and TNF- α indices before and after 6 weeks' treatment between group A and group B self-control($\bar{x} \pm s$)

	A 组(n=30)/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$		B 组(n=26) / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-6	47.90±5.31	41.60±7.83 ¹⁾	50.58±5.95	30.42±6.78 ¹⁾
TNF- α	62.80±7.38	45.93±9.59 ¹⁾	59.19±8.83	36.35±6.85 ¹⁾

注: 治疗后与帕罗西汀或米氮平组比较、两组自身对照, ¹⁾P<0.01
Note: Compared with paroxetine or mirtazapine group after treatment, self-control, ¹⁾P<0.01

2.4 56 例患者经治疗后无效者与治疗前血清 IL-6、TNF- α 浓度比较

两组比较差异无显著性, 见表 3。

表3 治疗 6 周无效者与治疗前血清 IL-6、TNF- α 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of the IL-6 and TNF- α indices before and after 6 weeks' treatment which was inefficacious($\bar{x} \pm s$)

	治疗无效(n=9) / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	治疗前(n=56) / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	t	P
IL-6	52.33±6.16	49.14±5.73	1.54	>0.05
TNF- α	63.44±4.93	61.13±8.22	0.82	>0.05

2.5 治疗后 A、B 两组不良反应评定量表(TESS) 比较

A 组为 4.00 ± 1.74 , B 组为 2.73 ± 1.46 , $t=3.61$, $P<0.01$ 。经 6 周治疗, 血常规、肝功能、心电图两组对照及治疗前后对照均无异常提示。

3 讨论

对 56 例患者进行了 HAMD 量表测定, 表明慢性胃炎患者存在抑郁情绪, 因此对慢性胃炎患者抗

抑郁治疗是可行的, 本研究通过 6 周的抗抑郁治疗, 患者不仅抑郁情绪得到了明显改善, 而且其治愈及症状部分改善比例高达 84.61%, 表明对慢性胃炎患者抗抑郁剂治疗是有效的。通过与三联治疗的对照研究, 进一步表明了抗抑郁药对幽门螺杆菌阳性的慢性胃炎的病情控制、对肝肾功能的影响等均与三联治疗之间无显著性差异, 且抗抑郁治疗组对慢性胃炎患者抑郁情绪改善更佳, 药物不良反应小。

白细胞介素-6(IL-6)是一种多功能的细胞因子, 是 T 细胞, B 细胞、单核巨噬细胞等多种细胞分泌, 能诱导 B 细胞生长分化及免疫球蛋白的产生, 它是多效应的细胞因子, 是免疫系统、中枢神经系统和内分泌系统之间信息交流的重要物质。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)主要是由单核巨噬细胞分泌, 本研究结果虽表明 A、B 两组治疗前血清 IL-6、TNF- α 浓度均明显高于治疗后, 但经 6 周治疗后 A、B 两组比较具有显著差异, A 组治疗后血清 IL-6、TNF- α 浓度明显高于 B 组, 可能是因三联治疗患者抑郁情绪未得到完全改善, 而使得机体产生持久性免疫反应, 从而导致了肌体高水平表达, 这也可能是损伤的黏膜在修复过程中炎症反应未完全消失的缘故。提示抑郁情绪可导致免疫激活。本结果与范长河等^[1]的报道一致。即人体感染幽门螺杆菌后, 机体既产生局部的组织学变化和炎症反应, 同时也产生一系列的免疫应答, 导致胃黏膜局部 IL-8、IL-6、TNF- α 等细胞因子的增高^[6], Maes 曾提出的抑郁症的免疫反应假说, 即抑郁伴有免疫系统的激活和炎症反应^[7-8], 本研究结果也支持 Maes 这一观点, 即 A 组治疗后 HAMD 分值、IL-6、TNF 浓度均较 B 组高。本研究还提示抗抑郁剂治疗后, 不仅 TNF- α 及 IL-6 水平显著下降, 而且幽门螺杆菌也得到明显控制。提示血清 TNF- α 、IL-6 水平可能可以作为检测慢性胃炎炎症是否缓解的一项生物性指标。Xia 等^[7]曾在体外将单核细胞与抗抑郁剂如氯丙咪嗪、丙咪嗪或西酞普兰共同孵育, 发现单核细胞在脂多糖(LPS)刺激后产生 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的能力明显受抑制。进一步证实了抗抑郁剂具有免疫抑制作用, 抗抑郁剂可能是通过改善炎症反应抑制幽门螺杆菌的生长。本研究对经过两种不同治疗无效者与治疗前血清 IL-6、TNF- α 浓度比较, 差异无显著性, 进一步证实了上述的观点。

总之, IL-8、IL-6、TNF- α 等细胞因子在幽门螺杆菌的致病过程中具有非常重要的地位。通过探

讨 IL-6、TNF- α 与幽门螺杆菌感染间的关系,能进一步加深对幽门螺杆菌致病本质的认识,同时帮助临床正确的认识幽门螺杆菌与情绪、免疫之间的联系,本研究无论是从临床与三联治疗在未愈率上的对照,还是从血中免疫因子的改变均表明了抗抑郁剂对慢性胃炎的治疗是有效的。

REFERENCES

- [1] FAN C H, XIE G R, CHEN F H, et al. Serum levels of inflammatory cytokines and acute phase proteins in major depressed patients [J]. China J Nerv Ment Dis(中国神经精神疾病杂志), 2000, 26(5): 272-274.
- [2] ZHANG S Z. Psychopathic gastrointestinal disorders:an approach to its diagnosis and treatment [J]. Chin J Gastroenterol Hepatopol (胃肠病学与肝病学杂志), 2001, 10(2): 140-144.
- [3] SHI R. Pathologic diagnosis of chronic gastritis[J]. Chin J Gastroenterol (胃肠病学), 2000, 5(3): 178-179.
- [4] TANG Y H. Hamilton depression rating scale for depression[J]. Shanghai Arch Psychiatry(上海精神医学), 1984, 2(2): 61-64.
- [5] ZHANG MY. Psychiatria evaluation scale,special[J]. Shanghai Arch Psychiatry(上海精神医学), 1990, 2(Suppl): 63.
- [6] ZHANG W, ZHAO Z Q, LIU P, et al. Study on the effect of IL28 and TNF- α in *Helicobacter pylori* infection [J]. Chin J Gastroenterol Hepatopol (胃肠病学和肝病学杂志), 2000, 9(4): 270-272.
- [7] MAES M, VANDOLAE GHE E, RANJAN R, et al. Increased serum intert leukin-1-receptor-antagonic concentration in major depression [J]. J Affect Disord, 1995, 36(1): 29-31.
- [8] MAES M, BAESMAN E, MELTZER H, et al. Interleukin-1B a putative mediator of HPA-axis hyperactivity in major depression [J]. Am J Psychiatry, 1993, 150(10): 1189-1192.

收稿日期: 2008-06-02