

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.21.021

癔球症患者食管测压结果、心理特征分析及小剂量阿米替林的干预效果研究*

葛瑾^{1,2} 孙亦飞² 郁海燕² 茹凌³ 陈松³ 李岭^{4Δ}

(1 苏州大学医学部研究生院 江苏 苏州 215006; 2 上海市静安区市北医院消化内科 上海 200040;

3 上海市静安区市北医院急诊内科 上海 200040; 4 苏州大学附属第一医院消化内科 江苏 苏州 215006)

摘要 目的:分析患者的食管测压结果、心理特征及小剂量阿米替林的干预效果。**方法:**选取2017年5月~2019年5月期间上海市静安区市北医院收治的癔球症患者137例(癔球症组),另选取同期到上海市静安区市北医院体检的健康志愿者50例(非癔球症组),比较两组食管测压结果、癔球症症状评分量表(GETS)评分、汉密尔顿抑郁量表-17(HAMD-17)评分、汉密尔顿焦虑量表-14(HAMA-14)评分。按随机数字表法将癔球症患者分为对照组(n=68)和研究组(n=69),对照组给予常规治疗,研究组则在对照组的基础上联合小剂量阿米替林干预。比较对照组、研究组的临床疗效、不良反应。**结果:**癔球症组、非癔球症组患者食管上括约肌(UES)长度、UES残余压、食管下括约肌(LES)静息压、收缩前沿速度(CFV)、远端潜伏时间(DL)组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);癔球症组患者UES静息压高于非癔球症组($P<0.05$)。癔球症组患者GETS、HAMA-14、HAMD-17评分高于非癔球症组($P<0.05$)。研究组治疗后的临床总有效率为84.06%(58/69),高于对照组的66.18%(45/68)($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**相对于非癔球症患者,癔球症患者具有较高的UES静息压,癔球症症状及较为严重的不良情绪,采用小剂量阿米替林对癔球症进行干预可提高治疗有效率,用药安全性较好。

关键词:癔球症;食管测压;心理特征;小剂量;阿米替林;干预效果

中图分类号:R571 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)21-4100-04

Analysis of Esophageal Manometry Results, Psychological Characteristics and Intervention Effect of Low dose Amitriptyline in Patients with Globus*

GE Jin^{1,2}, SUN Yi-fei², YU Hai-yan², RU Ling³, CHEN Song³, LI Ling^{4Δ}

(1 Graduate School of Medicine, Suzhou University, Suzhou, Jiangsu, 215006, China; 2 Department of Gastroenterology, Shabei Hospital of Shanghai Jing'an District, Shanghai, 200040, China; 3 Department of Emergency Medicine, Shabei Hospital of Shanghai Jing'an District, Shanghai, 200040, China; 4 Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu, 215006, China)

ABSTRACT Objective: To analysis the esophageal manometry results, psychological characteristics and intervention effect of low dose amitriptyline in patients with globus. **Methods:** 137 patients with globus who were admitted to Shabei Hospital of Shanghai Jing'an District from May 2017 to may 2019 (globus group). Another 50 healthy volunteers (non globus group) who came to Shabei Hospital of Shanghai Jing'an District for physical examination at the same time were selected. The results of esophageal manometer, Globus sensation symptom scale (GETS), Hamilton depression scale -17 (HAMD-17) and Hamilton anxiety scale -14 (HAMA-14) were compared between the two groups. Patients with globus were divided into control group (n=68) and study group (n=69) according to the random number table method. The control group was given routine treatment, while the study group was combined with low-dose amitriptyline intervention on the basis of the control group. The clinical efficacy and adverse reactions of the control group and study group were compared. **Results:** There were no significant differences in the length of the upper esophageal sphincter (UES), the residual pressure of ues, the rest pressure of the lower esophageal sphincter (LES), the pre systolic velocity (CFV) and the distal latency time (DL) between the globus group and the non globus group ($P>0.05$). The resting pressure of ues in globus group was higher than that in non globus group ($P<0.05$). The scores of GETS, HAMA-14 and HAMD-17 in globus group were higher than those in non globus group($P<0.05$). The total clinical effective rate of the study group was 84.06% (58/69), which was higher than 66.18% (45/68) of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Compared with non globus patients, globus patients have higher ues resting pressure, globus symptoms and more serious adverse emotions. Low dose amitriptyline intervention can improve the treatment efficiency, and it has drug safety.

* 基金项目:江苏省卫生计生委科研面上项目(H201624)

作者简介:葛瑾(1980-),女,在职硕士研究生,主治医师,从事内科学方向的研究, E-mail: gejin1217@163.com

Δ 通讯作者:李岭(1966-),男,博士,主任医师,从事消化内科方向的研究, E-mail: liling668899@126.com

(收稿日期:2021-04-05 接受日期:2021-04-28)

Key words: Globus; Esophageal manometry; Psychological characteristics; Low dose; Amitriptyline; Intervention effect

Chinese Library Classification(CLC): R571 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)21-4100-04

前言

癔球症是功能性食管疾病的一种,主要是指主观上在咽底部有某种说不清楚的团块或物体引起阻塞、受压或胀满等不适感^[1]。临床的客观检查无法发现咽喉、食管及邻近器官的器质性病变,具有持续时间长、难治愈、易复发等特点,进食常可使症状减轻,而清嗓、干咽以及不良情绪等则可加重病情^[2]。现有关癔球症的发病机制和病因尚不十分明确,认为其是多种因素作用的结果,包括不良情绪、食管动力功能紊乱,但国内外对这一结论仍存在较大争议^[3,4]。此外,有关癔球症的治疗方案亦尚未完全统一,促动力药和抑酸剂的常规治疗虽可改善患者临床症状,但停药后极易复发,疗效欠佳。近年来有研究发现,抗抑郁药物用于治疗癔球症可获得较好的治疗效果^[5]。阿米替林是一种三环类抗抑郁药,主要用于治疗各种抑郁症,具有较好的镇静作用,而使用阿米替林会增加某些器官特异性缺陷的风险^[6,7]。鉴于此,本研究通过研究癔球症患者食管测压结果、心理特征分析及小剂量阿米替林的干预效果,以期对癔球症的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 5 月~2019 年 5 月期间上海市静安区市北医院收治的癔球症患者 137 例纳入为癔球症组,另选取同期于上海市静安区市北医院体检的志愿者 50 例作为非癔球症组,其中癔球症组男 64 例,女 73 例,年龄 38~61 岁,平均 (43.61 ± 3.98) 岁;体重指数 $21.2 \sim 26.5 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.71 \pm 1.67) \text{ kg/m}^2$;吸烟 8 例,饮酒 12 例。非癔球症组男 22 例,女 28 例,年龄 36~58 岁,平均 (42.98 ± 4.03) 岁;体重指数 $20.9 \sim 26.1 \text{ kg/m}^2$,平均 $(24.06 \pm 1.31) \text{ kg/m}^2$;吸烟 6 例,饮酒 11 例。癔球症组、非癔球症组一般资料对比无统计学差异($P > 0.05$)。此外,癔球症组根据随机数字表法分为研究组($n=69$)和对照组($n=68$),其中研究组女 37 例,男 32 例,年龄 40~61 岁,平均 (44.13 ± 3.17) 岁;体重指数 $21.8 \sim 26.5 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.45 \pm 1.53) \text{ kg/m}^2$;吸烟 3 例,饮酒 5 例;病程 7~23 个月,平均 (11.34 ± 3.08) 月。对照组女 38 例,男 30 例,年龄 38~59 岁,平均 (43.08 ± 3.06) 岁;体重指数 $21.2 \sim 25.9 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.91 \pm 1.96) \text{ kg/m}^2$;吸烟 5 例,饮酒 7 例;病程 7~19 个月,平均 (11.29 ± 2.37) 月。研究组和对照组一般资料对比无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。本次研究经我院伦理学委员会批准进行。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:(1)均符合癔球症的相关诊断标准^[8];(2)持续性或间断性非疼痛性咽喉部哽咽感或异物感,此类感觉发生于两餐之间,无胃食管酸反流或者嗜酸性粒细胞性食管炎引起该症状的依据,无吞咽困难或吞咽疼痛,无主要的食道动力障碍性疾病(包括贲门失迟缓症/食管胃连接部流出道梗阻、弥漫性食管痉挛、jackhammer 食管、蠕动缺失),诊断前症状出现至少 6 个月;(3)均经体格检查、喉镜或内镜检查未发现结构性病

变;(4)近 3 个月符合以上诊断标准,且症状出现频度为至少每周 1 日;(5)患者及其家属知情本次研究且签署同意书。排除标准:(1)合并甲状腺疾病者;(2)有严重心肝肺肾等脏器病变者;(3)既往有精神病史者;(4)无法接受咽喉镜和胃镜检查者;(5)对本次研究干预治疗药物过敏者。

1.3 方法

1.3.1 食管测压结果 所有受试者均采用中国宁波迈达医疗器械有限公司生产的消化道动力检测仪,采用 24 通道 HRM 水灌注测压系统 GAP-24A 型检测食管压力相关指标,具体步骤如下:让患者完成液体连续吞咽(每口 2 mL 饮用水,连续吞咽 5 口)共 2 次,单次液体吞咽(每口 5 mL 饮用水)共 10 次,依次测量并记录食管下括约肌(LES)静息压、UES 长度、UES 残余压、食管上括约肌(UES)静息压、收缩前沿速度(CFV)、远端潜伏时间(DL)。

1.3.2 心理特征分析 比较所有受试者的癔球症症状评分量表^[9](GETS)、汉密尔顿焦虑量表-14^[10](HAMA-14)、汉密尔顿抑郁量表-17^[11](HAMD-17)评分。其中 GETS 包括 10 个症状条目,每个条目由无~无法忍受以 0~7 分计分,总分 70 分;HAMA-14 评分标准:无焦虑:0~7 分,轻度焦虑:8~14 分,中度焦虑:15~23 分,重度焦虑:23 分以上。HAMD-17 评分标准:无抑郁:0~7 分,轻度抑郁:8~14 分,中度抑郁:15~23 分,重度抑郁:23 分以上。

1.3.3 干预治疗 对照组患者给予艾司奥美拉唑镁溶肠片(阿斯利康制药有限公司,国药准字 H20046379,规格:20 mg)治疗,口服,20 mg/次,1 次/d,马来酸曲美布汀(山西振东安特生物制药有限公司,国药准字 H20040713,规格:0.1 g)治疗,口服,0.1 g/次,3 次/d。研究组在对照组的基础上联合盐酸阿米替林片(湖南洞庭药业股份有限公司,国药准字 H43020561,规格:25 mg)治疗,口服,25 mg/次,1 次/d。所有癔球症患者均连续治疗 6 周。

1.4 疗效判定依据^[9]

采用视觉模拟评分量表(VAS)评分评估患者临床疗效。其中 VAS 评分 0~10 分,0 分表示无症状,10 分表示症状难以忍受,分数越高,临床症状越重。好转率=(治疗前 VAS 评分-治疗后 VAS 评分)/治疗前 VAS 评分 $\times 100\%$ 。显效:好转率 $\geq 80\%$;有效: $50\% \leq$ 好转率 $< 80\%$;无效:好转率 $< 50\%$ 。总有效率=显效率+有效率,同时记录两组治疗期间不良反应情况。

1.5 统计学方法

使用 SPSS25.0 软件进行统计学分析。计数资料以率表示,实施卡方检验。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组比较实施 t 检验。 $P < 0.05$ 记作差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 癔球症组、非癔球症组患者食管测压结果比较

两组患者 UES 长度、UES 残余压、LES 静息压、CFV、DL 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);癔球症组的 UES 静息压高于非癔球症组($P < 0.05$);详见表 1。

表 1 癔球症组、非癔球症组患者食管测压结果比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of esophageal manometry results between globus group and non group globus group($\bar{x} \pm s$)

Groups	UES resting pressure(mmHg)	UES length(mm)	UES residual pressure(mmHg)	LES resting pressure(mmHg)	CFV(cm/s)	DL(s)
Non globus group (n=50)	72.15± 14.39	19.25± 2.54	12.54± 1.19	19.53± 2.39	5.26± 0.56	6.73± 0.65
Globus group (n=137)	94.53± 19.47	20.05± 2.62	12.23± 1.65	20.36± 2.92	5.31± 0.67	6.59± 0.71
t	7.715	1.863	1.217	1.801	0.471	1.220
P	0.000	0.064	0.224	0.073	0.638	0.224

2.2 癔球症组、非癔球症组 GETS、HAMA-14、HAMD-17 评分比较

癔球症患者 GETS、HAMA-14、HAMD-17 评分高于非癔球症组($P<0.05$);详见表 2。

表 2 癔球症组、非癔球症组 GETS、HAMA-14、HAMD-17 评分的比较($\bar{x} \pm s$,分)

Table 2 Comparison of scores of GETS,HAMA-14 and HAMD-17 in non globus group and globus group($\bar{x} \pm s$, score)

Groups	GETS scores	HAMA-14 scores	HAMD-17 scores
Non globus group(n=50)	10.65± 1.29	5.83± 1.59	5.54± 1.69
Globus group(n=137)	14.93± 1.38	14.62± 1.73	10.25± 1.41
t	19.093	31.404	19.141
P	0.000	0.000	0.000

2.3 癔球症患者中不同干预治疗的临床疗效比较

对照组的 66.18%(45/68)($P<0.05$);详见表 3。

研究组治疗后的临床总有效率为 84.06%(58/69), 高于对

表 3 癔球症患者中不同干预治疗的临床疗效比较 [例(%)]

Table 3 Comparison of clinical effects of different interventions in globus patients [n(%)]

Groups	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=68)	14(20.59)	31(45.59)	23(33.82)	45(66.18)
Study group(n=69)	20(28.99)	38(55.07)	11(15.94)	58(84.06)
χ^2				5.869
P				0.015

2.4 癔球症患者不良反应发生情况比较

治疗期间,研究组出现 5 例头晕、4 例嗜睡、4 例乏力,不良反应发生率为 18.84%(13/69); 对照组出现 2 例头晕、4 例嗜睡、3 例口干,不良反应发生率为 13.79%(9/68);两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.798$, $P=0.372$)。

3 讨论

癔球症是临床上常见的疾病,其症状是患者的主观感受,2016 年罗马 IV 专家委员会对癔球症的诊断标准进行了重新修订,使人们对此类病症有了全面深入地了解^[8]。癔球症多发于中年群体,且女性患病率稍高于男性^[12,13]。近年来,随着社会的发展,人们生活节奏的加快,人们过大的心理压力以及一些不良生活习惯导致癔球症患者人数明显增多^[14,15]。癔球症的病因和发病机制目前仍不清楚,因癔球症症状表现于咽喉部,故以往不少学者认为食管动力功能异常与癔球症的发病有关,但仍存在一定争议,主要在于临床经验性使用质子泵抑制剂疗效欠

佳,症状反复出现^[16,17]。随着生物-心理-社会医学模式的发展,多数学者意识到精神心理因素在癔球症的病情进展中发挥重要作用,并倾向于认可癔球症是食管动力功能异常、精神心理因素以及一些暂时无法解释的因素共同作用导致的^[18,19]。因此早在上世纪 90 年代国外已有阿米替林(使用剂量 150-250 mg/d)治疗癔球症的小样本研究,但因大部分患者副反应明显或者拒绝抗抑郁治疗研究早期就终止了试验^[20]。近些年来,有研究发现小剂量的阿米替林在改善功能性胃肠病患者的临床症状方面具有一定效果^[21],可能对治疗癔球症也有一定效果。

本次研究结果显示,两组患者 UES 长度、UES 残余压、LES 静息压、CFV、DL 组间比较无差异,但癔球症组的 UES 静息压高于非癔球症组,可见癔球症患者绝大部分的食管动力均属正常,但癔球症患者相对于非癔球症患者,具有更高的 UES 静息压。UES 是一组特殊肌群,主要由环咽肌、咽肌以及食管近端部分最内层环状肌构成,由于正常机体中静息时 UES 压力正常,且每一次吞咽时 UES 均有松弛,当 UES 静息压升高时,

提示咽与UES的协调性不佳,可能导致癔球症症状的产生^[22]。另本次研究结果还显示,癔球症组患者GETS、HAMA-14、HAMD-17评分高于非癔球症组,提示精神心理因素在癔球症的病情进展中发挥重要作用,关于精神心理因素引起癔球症的机制可能如下:精神心理因素可通过肠神经系统与中枢神经系统的相互作用引起患者的胃肠症状或咽喉症状;焦虑、抑郁可能会加深患者对身体不适的感知深度,感知到正常群体无法感知到的一些症状^[23,24]。另研究组治疗后的临床总有效率高于对照组,可见研究组患者经小剂量阿米替林干预治疗后,疗效较好,由于癔球症也被认为是躯体疾病的一种,是抑郁、焦虑的躯体化表达形式,导致患者对疾病的担忧,又可进一步加重癔球症症状,形成恶性循环^[25]。阿米替林作为临床常用的三环类抗抑郁药,主要通过阻断5-羟色胺、去甲肾上腺素的再摄取,从而增加突触间隙的递质浓度,进而发挥抗抑郁效果,缓解患者焦虑情绪,发挥良好的治疗效果^[26,27]。此外,阿米替林常见的不良反应有嗜睡、头晕、口干、乏力等,而研究组患者经小剂量阿米替林干预治疗后,不良反应并未显著增加,这可能是因为阿米替林干预为小剂量干预,发挥药效的同时又可避免不良反应的产生^[28]。

综上所述,相对于非癔球症患者,癔球症患者具有较高的UES静息压,癔球症症状及较为严重的不良情绪,且癔球症患者经小剂量阿米替林干预治疗后,用药安全性较好。

参考文献(References)

- [1] 王乔,章礼久.雷贝拉唑联合枳术宽中胶囊治疗癔球症的疗效观察[J].安徽医药,2013,17(10):1758-1760
- [2] Tang B, Jia L, Liu J, et al. Clinical-psychological characteristics of refractory globus patients in China [J]. Dig Liver Dis, 2016, 48(4): 381-384
- [3] 江舒曼,贾林,李伟冬,等.半夏厚朴清心汤联合经皮穴位电刺激治疗癔球症的临床疗效[J].广东医学,2018,39(20):3119-3122
- [4] Pollack A, Charles J, Harrison C, et al. Globus hystericus[J]. Aust Fam Physician, 2013, 42(10): 683
- [5] 谷玺,贾林,刘静,等.帕罗西汀和小剂量阿米替林治疗难治性癔球症的前瞻性随机对照研究[J].中华内科杂志,2015,54(12):1041-1043
- [6] 王志义,徐作国,隋忠庆.53例阿米替林的不良反应/事件分析[J].中国药物警戒,2012,9(12):754-756
- [7] 常崇旺,耿宁,李楠,等.阿米替林对脊髓电刺激治疗幻肢痛疗效的影响[J].现代生物医学进展,2011,11(21):4061-4064
- [8] 柯美云,方秀才.罗马IV:功能性胃肠病第1卷中文翻译版[M].北京:科学出版社,2016:724-725
- [9] Tang B, Cai HD, Xie HL, et al. Epidemiology of globus symptoms and associated psychological factors in China [J]. J Dig Dis, 2016, 17(5): 319-324
- [10] Yamada K, Yagi G, Kanba S. Clinical efficacy of tandospirone augmentation in patients with major depressive disorder: a randomized controlled trial[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2003, 57(2): 183-187
- [11] Yuan H, Zhang N, Wang C, et al. Factors of Hamilton Depression Rating Scale (17 items) at 2 weeks correlated with poor outcome at 1 year in patients with ischemic stroke [J]. Neurol Sci, 2014, 35(2): 171-177
- [12] 赵寒冰,蔡厚达,贾林,等.癔球症患者的临床发病学-精神心理特征:附559例病例分析[J].现代消化及介入诊疗,2018,23(3):293-296
- [13] 唐贝,贾林,蔡厚达,等.广州地区人群癔球症的发病学特征及城乡差异[J].中华行为医学与脑科学杂志,2016,25(6):537-541
- [14] Sonoo M. Neurology of hysteria (conversion disorder)[J]. Brain Nerve, 2014, 66(7): 863-871
- [15] 夏铭,张正坤,曾海龙,等.黛力新联合雷贝拉唑治疗癔球症患者临床疗效及复发情况观察[J].中国临床新医学,2018,11(7):676-679
- [16] 肖英莲.功能性食管疾病的鉴别诊断和处理技巧[J].中华消化杂志,2019,39(5):359-360
- [17] Bouchoucha M, Girault-Lidvan N, Hejnar M, et al. Clinical and psychological characteristics of patients with globus[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2019, 43(5): 614-622
- [18] Lee BE, Kim GH. Globus pharyngeus: a review of its etiology, diagnosis and treatment [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(20): 2462-2471
- [19] Papadimitriou G. The "Biopsychosocial Model": 40 years of application in Psychiatry[J]. Psychiatriki, 2017, 28(2): 107-110
- [20] Luo Y, Chaimani A, Kataoka Y, et al. Evidence synthesis, practice guidelines and real-world prescriptions of new generation antidepressants in the treatment of depression: a protocol for cumulative network meta-analyses and meta-epidemiological study [J]. BMJ Open, 2018, 8(12): e023222
- [21] 马美雪,郭永高,郭仁伟,等.四磨汤口服液联合阿米替林治疗功能性胃肠病的疗效观察[J].现代药物与临床,2017,32(10):1972-1975
- [22] 张树荣,张彦,王敏,等.癔球症患者上食管括约肌运动功能研究[J].中国中西医结合消化杂志,2004,12(3):162-163
- [23] O'Neill TJ, Raboud JM, Timmouth J, et al. Gastrointestinal Symptom Distress is Associated With Worse Mental and Physical Health-Related Quality of Life[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2017, 75(1): 67-76
- [24] Olden KW, Drossman DA. Psychologic and psychiatric aspects of gastrointestinal disease [J]. Med Clin North Am, 2000, 84(5): 1313-1327
- [25] 王乔,章礼久.癔球症患者精神心理状态分析[J].山东医药,2013,53(39):68-69
- [26] Kessing LV, Bukh JD. Amitriptyline versus placebo for major depression[J]. Ugeskr Laeger, 2013, 175(34): 1875-1877
- [27] Gentil V, Kerr-Correa F, Moreno R, et al. Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia [J]. J Psychopharmacol, 2000, 14(1): 61-66
- [28] Rheker J, Rief W, Doering BK, et al. Assessment of adverse events in clinical drug trials: Identifying amitriptyline's placebo and baseline-controlled side effects [J]. Exp Clin Psychopharmacol, 2018, 26(3): 320-326