

神经递质调节剂在肠易激综合征治疗中的应用



胡晶晶, 刘劲松

华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 (武汉 430022)

【摘要】 肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是最常见的功能性胃肠病, 多数患者合并精神心理异常且生活质量严重下降。IBS 的确切病因尚不清楚, 多认为与胃肠动力异常、内脏高敏感、黏膜免疫异常、肠道菌群失调及肠-脑互动异常相关。传统治疗药物对 IBS 的疗效并不理想, 神经递质调节剂包括三环类抗抑郁药和五羟色胺再摄取抑制剂, 不仅调节痛觉感受、降低内脏高敏感、调节胃肠动力、改善 IBS 患者症状外, 还治疗患者合并存在的精神心理异常。本文就已发表的相关研究对神经递质调节剂在 IBS 治疗中的应用进行简要综述。

【关键词】 肠易激综合征; 神经递质调节剂; 精神心理异常; 治疗

Use of neuromodulators in the treatment of irritable bowel syndrome

Jing-Jing HU, Jin-Song LIU

Department of Gastroenterology, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Jin-Song LIU, E-mail: jsliu@126.com

【Abstract】 Irritable bowel syndrome (IBS) is the most prevalent functional gastrointestinal disorder. In most patients it is combined with mental and psychological abnormalities and results in a considerable decline in quality of life. The precise etiology of IBS is still unknown, but it may be related to gastrointestinal motility abnormalities, visceral hypersensitivity, mucosal immunity abnormalities, alteration of intestinal flora and gut-brain axis abnormalities. Traditional drugs have been less effective in treating IBS. The neuromodulators, including tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors, can not only moderate pain sensation, reduce visceral hypersensitivity, regulate gastrointestinal motility and improve symptoms, but also treat patients associated mental and psychological abnormalities. In this paper, the application of neuromodulators in the treatment of IBS is briefly reviewed.

【Keywords】 Irritable bowel syndrome; Neuromodulator; Mental and psychological abnormality; Treatment

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是临床常见病, 世界范围内人群发病率为 5%~15%, 中国人群平均发病率达 6.5%^[1-3], 患者表现为腹痛、腹胀、腹部不适及排便异常, 严重影响生活质量。IBS 发病机制不明, 患者常存在胃肠动力、内脏感觉、粘膜免疫、肠道菌群等多种病理生理异常, 近年观点认为, 中枢神经系统对外周刺激的感应及处理异常可能是 IBS 的重要发病机制, 如精神心理因素包括焦虑、抑郁等可促使 IBS 的症状发生^[4]。目前多数学者认为 IBS 是一种肠-脑互动异常性疾病^[5]。

IBS 的传统治疗方法主要针对外周病理生理的异常, 包括解痉剂、止泻剂、通便药、促动力剂、抗生素、益生菌等, 但总体疗效不佳。随着对中枢神经系统异常在 IBS 发病中作用的认识, 近年来有关神经递质调节剂治疗 IBS 的研究逐渐增多, 但其治疗 IBS 的疗效、治疗剂量及疗程等研究结果不一。本文通过证据总结, 探讨神经递质调节剂在 IBS 治疗中的应用, 以期为临床工作提供参考。

1 精神心理异常与肠易激综合征

IBS 患者精神心理异常发生率为 50%~94%, 显著高于糖尿病等慢性器质性疾病, 主要表现为焦虑、抑郁及躯体化症状^[6-7]。研究发现, IBS 病理生理异常与精神异常互为因果, 具体为: ①肠道菌群失调可通过影响肠-脑轴导致焦虑和抑郁; ②童年时期精神心理创伤可导致显性基因突变, 进而致病; ③焦虑显著增加肠道粘膜中肥大细胞数量, 影响胃肠道感觉、运动和分泌功能; ④焦虑可通过增加肠粘膜中分泌 IL-2 的 CD4+ 细胞, 降低垂体-肾上腺轴活性影响肠黏膜免疫功能, 诱发胃肠道低度慢性炎症^[8-11]。临床研究也表明, IBS 与精神心理异常互为危险因素。瑞典一项为期 12 年的前瞻性研究显示, 基线时无精神心理异常的 IBS 患者在随访期发展为焦虑和抑郁的风险分别是无任何功能性胃肠病健康对照组的 1.11 倍和 1.10 倍^[4]。美国一项为期 1 年的前瞻性多中心研究显示, 基线时精神心理正常的 IBS 患者, 1 年后约 2/3 出现焦虑、抑郁, 基线时无 IBS 的精神心理异常患者, 1 年后约 1/3 出现 IBS 症状^[12]。准确识别 IBS 和精神心理异常的因果关系有一定的临床指导意义, 对于 IBS 发展而来的精神心理异常患者, 应着重于消化道病理生理功能的纠正,

治疗初期使用小剂量神经递质调节剂, 减少药物不良反应, 而对于精神心理异常导致的 IBS 患者, 则提倡使用足剂量神经递质调节剂改善患者情绪异常^[13], 但目前尚无准确的区分方法, 今后需进一步研究。

2 神经递质调节剂治疗肠易激综合征

目前用于治疗 IBS 主要的神经递质调节剂包括三环类抗抑郁药 (tricyclic antidepressant, TCA) 和五羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)。其治疗 IBS 的机制在于可以调节痛觉感觉, 同时治疗患者合并存在的精神心理异常, 因该类药物存在便秘和腹泻等不良反应, 可用于改善 IBS 的腹泻和便秘症状, 反映神经递质调节剂对 IBS 的疗效不仅依赖于其对中枢神经系统的作用, 也依赖于其外周作用, 包括痛觉感受、内脏高敏感及胃肠动力, 因此目前对该类药物的命名逐渐从抗抑郁药变更为神经递质调节剂。

2.1 适应证

国内外指南均提倡使用神经递质调节剂治疗 IBS, 各指南的推荐强度及证据等级不同, 但均未明确表述使用神经递质调节剂的适应证^[14-18]。《2020 年中国肠易激综合征专家共识意见》谨慎推荐神经递质调节剂用于: ① IBS 合并精神心理障碍的临床表现 (包括焦虑、抑郁和躯体化症状等) 的患者; ②对消化专科常规药物不理想的难治性 IBS 患者^[19]。

2.2 三环类抗抑郁药

TCA 对组胺受体和毒蕈碱型受体均有抑制作用, 发挥抗胆碱能作用, 从而缓解肠道痉挛, 减少肠道分泌^[20]。动物实验和 IBS 患者的病理生理学研究表明, TCA 可增加直肠对扩张的感觉阈值、延长全消化道传输时间、抑制直肠扩张所致的中枢核团活性增加, 理论上证实了 TCA 对 IBS 的疗效, 尤其是腹泻型 IBS^[21-22]。一项纳入十余项随机对照研究的系统评价与 Meta 分析表明 TCA 可显著改善 IBS 整体症状, 相比于对照组, TCA 每预防 1 例 IBS 的发生, 需治疗人数 (number need treat, NNT) 为 4.5^[23]。但关于 TCA 仍存在一些問題有待阐明。

第一, 对 IBS 单一症状的疗效。该 Meta 分析显示 TCA 对排便异常和单一腹部症状的疗效与安

慰藉剂相比差异不显著，原因可能在于目前研究纳入的 IBS 患者包括多种亚型，极少对单一亚型患者进行研究，导致研究结果不一^[23]。只有一项研究观察了阿米替林对腹泻型 IBS 的疗效，结果表明 10 mg 阿米替林可显著改善患者腹痛、排便不尽感和腹泻症状^[24]，TCA 是否对腹泻型 IBS 疗效尤其显著，尚需更多高质量的研究。

第二，尚未发现 TCA 对腹胀和腹部不适等症具有治疗作用^[23]。既往有类似研究观察了阿米替林治疗功能性消化不良的作用，结果表明，阿米替林仅对以腹痛为主要表现的患者有效，而对以腹胀、早饱为主要表现的患者无效^[25]，是否因为腹痛与腹胀的发生机制存在差异或 TCA 对腹胀疗效不佳，今后还需进一步研究。

第三，TCA 与传统药物的疗效比较。现有研究均未与传统药物进行对照研究，个别研究纳入了解痉药治疗失败的患者，虽然结果显示 TCA 治疗有效，但仍不能充分、科学地证明 TCA 对 IBS 的疗效优于传统药物^[26]。

第四，治疗剂量、疗程与不良反应。研究显示 TCA 对 IBS 的主要治疗作用源于其抗胆碱能作用，与中枢抗抑郁作用关系不大，因此建议使用小剂量治疗，通常为起始剂量用低剂量如阿米替林（10 mg qn），逐渐增加（25~50 mg）或至最大耐受量^[13]。药物疗效还受疗程和患者依从性的影响，有文献报道，腹泻型 IBS 患者随机接受阿米替林（10 mg qn）或安慰剂治疗，一个月后两

组均未显示出治疗作用，治疗两个月后，阿米替林组腹泻、排便不尽感低于安慰剂组，完全无症状患者比例显著高于安慰剂组，提示 TCA 治疗疗程需超过一个月^[24]。另一项随机对照研究发现，去甲丙咪嗪治疗有效患者仅限于血液中可检测到药物成分的研究对象^[27]，提示治疗无效患者可能并未按规定服药，患者对神经递质调节剂潜意识的不接受可能会导致服药依从性下降，影响治疗效果，需要在临床应用中加以注意。一项 Meta 分析显示，阿米替林导致头晕、口干、眼干、嗜睡和便秘等不良反应的发生率约为 2%，去甲阿米替林和去甲丙咪嗪受体作用较弱，对不能耐受阿米替林和丙咪嗪的患者可考虑更换为去甲阿米替林或去甲丙咪嗪治疗^[13]。

2.3 五羟色胺再摄取抑制剂

SSRI 可特异性抑制 5-HT 再摄取，调节 5-HT 浓度，除了可以调节情绪外，还可激活肠黏膜下神经元，促进肠道运动和分泌，理论上可改善患者 IBS 症状，但病理生理研究结果不一^[23]。一项有关弗西汀治疗 IBS 的研究显示，对常规药物治疗失败的患者，弗西汀不增加直肠扩张阈值，对症状的治疗作用与患者精神异常无关^[28]。另一项研究显示，帕罗西汀可加速口-盲传输，但对全消化道传输时间无影响^[29]。目前已发表了十余篇 SSRI 治疗 IBS 的随机安慰剂对照研究，结果存在较大差异，可能与样本量、药物剂量、治疗时间与有无合并精神障碍等有关（表 1）。

表1 SSRI治疗IBS的随机安慰剂对照研究特征

Table 1. Characteristics of randomized placebo-controlled studies of SSRI in the treatment of IBS

研究	国家	研究对象	治疗方法	治疗时间	主要疗效
Tabas 2004 ^[30]	美国	81例IBS	帕罗西汀10~40 mg/d	12周	缓解IBS总体症状，对腹痛无效
Vahedi 2005 ^[31]	伊朗	44例伴腹痛的便秘型IBS	弗西汀20 mg/d	12周	改善便秘及腹部症状
Tack 2006 ^[32]	比利时	23例无抑郁症状的IBS	西酞普兰20 mg/d × 3周， 40 mg/d × 3周	6周	缓解IBS总体症状及腹痛
Marks 2008 ^[33]	美国	72例IBS	帕罗西汀12.5~50 mg/d	12周	疗效与精神障碍史无关
Talley 2008 ^[34]	澳大利亚	33例IBS	西酞普兰40 mg/d	12周	对IBS总体症状无缓解
Masand 2009 ^[35]	美国	72例无精神障碍的IBS	帕罗西汀12.5~50 mg/d	12周	对腹痛及IBS症状无效
Han 2009 ^[36]	美国	72例IBS	帕罗西汀12.5~50 mg/d	12周	缓解IBS总体症状
Brennan 2009 ^[37]	美国	15例无精神症状的IBS	度洛西汀60 mg/d	12周	缓解抑郁、腹泻及总体症状，对便秘无效
Ladabaum 2010 ^[38]	美国	54例无腹痛且无精神症状的IBS	西酞普兰20 mg/d × 4周， 40 mg/d × 4周	8周	缓解IBS症状，疗效与安慰剂相似
Kaplan 2013 ^[39]	美国	13例伴焦虑症的IBS	度洛西汀30~120 mg/d	12周	缓解IBS总体症状及焦虑
Vork 2018 ^[40]	荷兰	29例伴腹痛的IBS	艾司西酞普兰5~20 mg/d	6月	缓解腹痛、焦虑

一项纳入 12 个随机对照研究共 799 例抗抑郁药治疗 IBS 的 Meta 分析显示, 对高纤维食物治疗无效的患者, 帕罗西汀总体健康改善率显著高于安慰剂, 但对腹痛、腹胀及社会功能的改善作用与安慰剂无异, 相反, 西酞普兰对腹痛和日常生活改善作用优于安慰剂, 但对大便性状(无论是腹泻还是便秘)无作用^[41], 因此, 对于 SSRI 治疗 IBS 的适应症、疗效预测及药物选择还有待进一步研究。

3 结语

IBS 是临床常见病, 临床常规治疗效果不佳, 神经递质调节剂是治疗 IBS 的新方法, 在常规治疗失败或合并精神心理障碍的患者中取得了一定的疗效。目前循证医学证据显示, TCA 对改善 IBS 总体症状有确切疗效, 其作用更多依赖于外周抗胆碱能作用而非中枢镇静作用, 因此临床提倡小剂量使用^[18], 而 SSRI 对 IBS 的病理生理功能调节和临床治疗作用尚存争论。目前有关神经递质调节剂治疗 IBS 的研究存在样本量小、对不同 IBS 亚型的研究较少、缺乏与传统药物对比、无法准确识别 IBS 症状与精神因素的因果关系等不足, 有关神经递质调节剂临床适用人群、药物剂量及类型选择、治疗疗程、不良反应的预防等方面还有待更多的研究。

参考文献

- 1 Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(7): 712–721.e4. DOI: [10.1016/j.cgh.2012.02.029](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029).
- 2 Choung RS, Locke GR. Epidemiology of IBS[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2011, 40(1): 1–10. DOI: [10.1016/j.gtc.2010.12.006](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.12.006).
- 3 张璐, 段丽萍, 刘懿萱, 等. 中国人群肠易激综合征患病率和相关危险因素的 Meta 分析[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(12): 969–975. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.12.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.12.011). [Zhang L, Duan LP, Liu YX, et al. A meta-analysis of the prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in Chinese community[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2014, 53(12): 969–975.]
- 4 Koloski NA, Jones M, Kalantar J, et al. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study[J]. *Gut*, 2012, 61(9): 1284–1290. DOI: [10.1136/gutjnl-2011-300474](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300474).
- 5 Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1257–1261. DOI: [10.1053/j.gastro.2016.03.035](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035).
- 6 Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life[J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(3): 654–660. DOI: [10.1053/gast.2000.16484](https://doi.org/10.1053/gast.2000.16484).
- 7 Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications?[J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(4): 1140–1156. DOI: [10.1053/gast.2002.32392](https://doi.org/10.1053/gast.2002.32392).
- 8 Coss-Adame E, Rao SSC. Brain and gut interactions in irritable bowel syndrome: new paradigms and new understandings[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2014, 16(4): 379. DOI: [10.1007/s11894-014-0379-z](https://doi.org/10.1007/s11894-014-0379-z).
- 9 Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 82: 109–118. DOI: [10.1016/j.jpsychires.2016.07.019](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019).
- 10 Kurokawa S, Kishimoto T, Mizuno S, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: an open-label observational study[J]. *J Affect Disord*, 2018, 235: 506–512. DOI: [10.1016/j.jad.2018.04.038](https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.038).
- 11 Koloski N, Holtmann G, Talley NJ. Is there a causal link between psychological disorders and functional gastrointestinal disorders?[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 14(11): 1047–1059. DOI: [10.1080/17474124.2020.1801414](https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1801414).
- 12 Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(6): 592–600. DOI: [10.1111/apt.13738](https://doi.org/10.1111/apt.13738).
- 13 Vanuytsel T, Tack JF, Boeckxstaens GE. Treatment

- of abdominal pain in irritable bowel syndrome[J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(8): 1193–1205. DOI: [10.1007/s00535-014-0966-7](https://doi.org/10.1007/s00535-014-0966-7).
- 14 Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(1): 17–44. DOI: [10.14309/ajg.0000000000001036](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001036).
- 15 Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, et al. American college of gastroenterology monograph on management of irritable bowel syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(Suppl 2): 1–18. DOI: [10.1038/s41395-018-0084-x](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0084-x).
- 16 Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, et al. Canadian association of gastroenterology clinical practice guideline for the management of irritable bowel syndrome (IBS)[J]. *J Can Assoc Gastroenterol*, 2019, 2(1): 6–29. DOI: [10.1093/jcag/gwy071](https://doi.org/10.1093/jcag/gwy071).
- 17 Song KH, Jung HK, Kim HJ, et al. Clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome in Korea, 2017 revised edition[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24(2): 197–215. DOI: [10.5056/jnm17145](https://doi.org/10.5056/jnm17145).
- 18 Wu JC, Chan AO, Chan YW, et al. The current treatment landscape of irritable bowel syndrome in adults in Hong Kong: consensus statements[J]. *Hong Kong Med J*, 2017, 23(6): 641–647. DOI: [10.12809/hkmj177060](https://doi.org/10.12809/hkmj177060).
- 19 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 2020 年中国肠易激综合征专家共识意见 [J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(12): 803–818. DOI: [10.3760/cma.j.cn311367-20201116-00660](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311367-20201116-00660). [Study Group of Functional Gastrointestinal Disorders, Study Group of Gastrointestinal Motility, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus of irritable bowel syndrome in 2020[J]. *Chin J Dig*, 2020, 40(12): 803–818.]
- 20 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](https://doi.org/10.1038/ajg.2017.57).
- 21 Bechmann LP, Best J, Haag S, et al. Serotonergic and non-serotonergic effects of two tricyclic antidepressants on visceral nociception in a rat model[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44(6): 680–686. DOI: [10.1080/00365520902767272](https://doi.org/10.1080/00365520902767272).
- 22 Morgan V, Pickens D, Gautam S, et al. Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Gut*, 2005, 54(5): 601–607. DOI: [10.1136/gut.2004.047423](https://doi.org/10.1136/gut.2004.047423).
- 23 Ford AC, Lacy BE, Harris LA, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(1): 21–39. DOI: [10.1038/s41395-018-0222-5](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0222-5).
- 24 Vahedi H, Merat S, Momtahan S, et al. Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(8): 678–684. DOI: [10.1111/j.1365-2036.2008.03633.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03633.x).
- 25 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](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.020).
- 26 Abdul-Baki H, El Hajj II, Elzahabi L, et al. A randomized controlled trial of imipramine in patients with irritable bowel syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(29): 3636–3642. DOI: [10.3748/wjg.15.3636](https://doi.org/10.3748/wjg.15.3636).
- 27 Halpert A, Dalton CB, Diamant NE, et al. Clinical response to tricyclic antidepressants in functional bowel disorders is not related to dosage[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(3): 664–671. DOI: [10.1111/j.1572-0241.2005.30375.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.30375.x).
- 28 Kuiken SD, Tytgat GNJ, Boeckxstaens GEE. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2003, 1(3): 219–228. DOI: [10.1053/egh.2003.50032](https://doi.org/10.1053/egh.2003.50032).
- 29 Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. Influence of antidepressants on whole gut and oro-caecal transit times in health and irritable bowel syndrome[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1994, 8(2): 159–166. DOI: [10.1111/j.1365-2036.1994.tb00273.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1994.tb00273.x).
- 30 Tabas G, Beaves M, Wang J, et al. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(5): 914–920. DOI: [10.1111/j.1572-0241.2004.04127.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04127.x).

- 31 Vahedi H, Merat S, Rashidioon A, et al. The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(5): 381-385. DOI: [10.1111/j.1365-2036.2005.02566.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02566.x).
- 32 Tack J, Broekaert D, Fischler B, et al. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome[J]. *Gut*, 2006, 55(8): 1095-1103. DOI: [10.1136/gut.2005.077503](https://doi.org/10.1136/gut.2005.077503).
- 33 Marks DM, Han C, Krulewicz S, et al. History of depressive and anxiety disorders and paroxetine response in patients with irritable bowel syndrome: post hoc analysis from a placebo-controlled study[J]. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2008, 10(5): 368-375. DOI: [10.4088/pcc.v10n0504](https://doi.org/10.4088/pcc.v10n0504).
- 34 Talley NJ, Kellow JE, Boyce P, et al. Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(1): 108-115. DOI: [10.1007/s10620-007-9830-4](https://doi.org/10.1007/s10620-007-9830-4).
- 35 Masand PS, Pae CU, Krulewicz S, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of paroxetine controlled-release in irritable bowel syndrome[J]. *Psychosomatics*, 2009, 50(1): 78-86. DOI: [10.1176/appi.psy.50.1.78](https://doi.org/10.1176/appi.psy.50.1.78).
- 36 Han C, Masand PS, Krulewicz S, et al. Childhood abuse and treatment response in patients with irritable bowel syndrome: a post-hoc analysis of a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine controlled release[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2009, 34(1): 79-88. DOI: [10.1111/j.1365-2710.2008.00975.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2008.00975.x).
- 37 Brennan BP, Fogarty KV, Roberts JL, et al. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open-label pilot study[J]. *Hum psychopharmacol*, 2009, 24(5): 423-428. DOI: [10.1002/hup.1038](https://doi.org/10.1002/hup.1038).
- 38 Ladabaum U, Sharabidze A, Levin TR, et al. Citalopram provides little or no benefit in nondepressed patients with irritable bowel syndrome[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(1): 42-48.e1. DOI: [10.1016/j.cgh.2009.09.008](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.09.008).
- 39 Kaplan A, Franzen MD, Nickell PV, et al. An open-label trial of duloxetine in patients with irritable bowel syndrome and comorbid generalized anxiety disorder[J]. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2014, 18(1): 11-15. DOI: [10.3109/13651501.2013.838632](https://doi.org/10.3109/13651501.2013.838632).
- 40 Vork L, Mujagic Z, Drukker M, et al. The experience sampling method-evaluation of treatment effect of escitalopram in IBS with comorbid panic disorder[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(1): e13515. DOI: [10.1111/nmo.13515](https://doi.org/10.1111/nmo.13515).
- 41 Xie C, Tang Y, Wang Y, et al. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0127815. DOI: [10.1371/journal.pone.0127815](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127815).

收稿日期: 2021 年 03 月 12 日 修回日期: 2021 年 04 月 09 日
本文编辑: 李 阳 曹 越