

20

Brufsky AM. Current approaches and emerging directions in HER2-resistant breast cancer[J]. Breast Cancer(Auckl),2014,8:109 – 118.

21

Koukourakis G. Radiation therapy for early breast cancer[J]. Clin Transl Oncol,2009,11(9):596 – 603.

22

王升晔,杜向慧,楼建林,等. 术后放疗在 T1 ~ T2 期腋窝淋巴结 1 ~ 3 个转移乳腺癌中的临床应用[J]. 实用肿瘤杂志,2011,26(4):376 – 379.

23

宋玉芝,耿翠芝,乔学英,等. 1 ~ 3 个腋窝淋巴结阳性的 T1 ~ T2 期乳腺癌改良根治术后患者预后因素分析 [J]. 肿瘤,2011,31(8):735 – 741.

24

铁 剑,张丝媛. 乳腺癌新辅助化疗后腋窝淋巴结 1 ~ 3 枚转移的患者改良根治术后放疗治疗的疗效分析[J]. 中华乳腺病杂志(电子版),2015,9(3):168 – 172.

[收稿日期 2016 – 12 – 05][本文编辑 谭 毅 刘京虹]

新进展综述

改善肠易激综合征患者生活质量方法的研究进展

黄秀梅(综述), 梁列新(审校)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院消化内科
作者简介: 黄秀梅(1990 –),女,在读研究生,研究方向:功能性胃肠病诊治。E-mail:1213872757@qq.com
通讯作者: 梁列新(1961 –),男,医学博士,主任医师,研究方向:胃肠动力疾病诊治。E-mail:13807816526@126.com

[摘要] 肠易激综合征(irritable bowel syndrome IBS)是一种多因素引起的功能性胃肠病,其发病率高,严重影响患者的生活质量。目前对 IBS 的治疗,主要有药物、心理干预、饮食调节、锻炼等干预方式。但很多治疗方式疗效不一,对生活质量的影 响不明确。该文对改善 IBS 患者生活质量的治疗方法作一综述。
[关键词] 肠易激综合征; 生活质量; 药物; 饮食; 心理治疗
[中图分类号] R 574 [文献标识码] A [文章编号] 1674 – 3806(2017)09 – 0925 – 06
doi:10.3969/j.issn.1674 – 3806.2017.09.31

Research progress of improving the quality of life in patients with irritable bowel syndrome HUANG Xiu-mei, LIANG Lie-xin. Department of Digestive System, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Irritable bowel syndrome (IBS) is a kind of multi-factors functional gastrointestinal diseases. Its incidence rate is high, which seriously affects the patients' quality of life. At present, the main treatments of IBS include medication, psychological intervention, dietary regulation and exercise, however the curative effects of the treatments are not consistent and their impacts on the quality of life are still unclear. This review summaries the treatment methods for improving the quality of life in the patients with IBS.
[Key words] Irritable bowel syndrome (IBS); Quality of life; Medication; Dietary regulation; Psychological intervention

肠易激综合征(Irritable bowel syndrome IBS)是一种常见的功能性胃肠病。全世界发病率为 10% ~ 25%^[1],中国人患病率约为 6.5%,多发于女性和 30 ~ 59 岁年龄段^[2]。IBS 不会增加患者病死率,但由于其慢性、反复发作性使患者生活质量和社会功能明显下降^[3,4],同时增加患者寻求医疗服务的次数,耗用大量医疗资源,增加社会经济负担。从 2002 ~ 2012 年,在美国每位患者每年直接医疗花费由 1 562 美元增至 7 547 美元^[3]。目前 IBS 发病机制不明,

亦无治愈方法,因此 IBS 的治疗目标是缓解患者的整体症状、提高生活质量和恢复社会功能^[5]。目前 IBS 的治疗主要为药物、心理干预、改善饮食等,但这些治疗措施对患者生活质量影响不大,本文就此作一回顾,为 IBS 的临床治疗提供一些参考依据。

1 5-羟色胺(5-HT3)受体拮抗剂

5-HT3 受体拮抗剂能影响胃肠道动力和内脏敏感性^[6,7],可普遍改善非便秘型、IBS-D 的腹痛、不适及整体症状^[8]。代表药有阿洛司琼、雷莫司琼。阿

洛司琼是唯一的美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于常规治疗无效的女性重症IBS-D腹泻型患者,Cremonini等^[9]研究发现阿洛司琼小剂量0.5 mg qd、中剂量1 mg qd、大剂量1 mg bid均能改善大便硬度、次数和IBS整体症状和整体的肠易激综合征患者专用生活质量量表(IBSQOL)生活质量。其中小剂量未能改善性功能;中剂量没能改善躯体功能、情绪、睡眠、性功能;大剂量不能改善社会功能、性功能。表明阿洛司琼可以很好地改善患者的总体生活质量,但中剂量因副作用会降低患者生活质量的获益,大剂量能大幅改善疼痛和排便功能,降低副作用对生活质量的负面影响。考虑该药物副作用如引起缺血性肠炎的风险,因此小剂量可能更合适。研究还显示阿洛司琼对男性患者症状改善相似^[10],但尚无研究评估其对男性生活质量的影响,值得深入研究。Fukudo等^[11]的研究发现雷莫司琼组比安慰剂组能有效减少腹痛和不适,改善生活质量;其中IBSQOL量表的烦躁、行为障碍和食物回避维度改善尤为明显,而性行为、社会关系、躯体意识未见明显变化。同时对女性和男性IBS-D患者都有效,且可用于轻中重度患者。药物剂量依赖可产生便秘和排便困难,但无缺血性肠炎的风险。因此,5-HT₃受体拮抗剂可有效、安全地改善IBS患者的生活质量。

2 促分泌剂

近年来,通过促进肠道分泌机制来改善IBS-C便秘型患者临床症状的药物逐渐增多,例如鲁比前列酮和利那洛肽。鲁比前列酮是氯离子通道激动剂,通过激活胃肠道2型氯离子通道,增加胃肠道转运、胃液分泌、改善便秘症状^[12,13]。应用于IBS-C患者,可以改善排便频率、大便的硬度、紧张程度、便秘、腹胀和腹痛^[14]。Drossman等^[15]研究发现鲁比前列酮可有效地改善IBS患者IBSQOL生活质量量表的健康担忧、食物回避、社会功能、躯体意识和健康担忧等,具有提高患者生活质量的总体趋势。当使用时间延长至36周时,仍能改善症状、生活质量,且有较好的耐受性和安全性^[16]。利那洛肽是鸟苷酸环化酶C(cGMP)激动剂,其通过升高细胞内cGMP刺激肠液分泌,增加肠液体积,加快胃肠道移行,从而增加排便频率^[17];并升高细胞外cGMP降低痛觉神经敏感性^[18]。因此利那洛肽能加速结肠运动和排空,改善IBS-C的肠道功能和减轻腹痛^[19,20]。一项临床试验显示利那洛肽较安慰剂更能改善腹痛、不适和便秘及生活质量,在IBSQOL的食物回避、躯体意识、健康担忧维度上改善尤为显著,且在EQ-

5D评价中,生活质量结果也较安慰剂组改善明显^[21]。因此,促分泌剂鲁比前列酮、利那洛肽在治疗IBS时,都能提高患者的生活质量。

3 抗抑郁药与心理治疗

3.1 抗抑郁药 美国胃肠病协会提出,对于伴有焦虑抑郁症状,特别是以腹痛为主要表现的IBS患者,推荐使用抗抑郁药。这一疗法得到很多研究的支持^[22]。

3.1.1 SSRI SSRI是一类新型抗抑郁药,可能通过降低内脏敏感性、加快肠道转运时间和胃肠运动及镇痛作用来治疗IBS^[23]。常用药物为氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰等。氟西汀能改善腹部不适、腹胀、便秘症状,有助于患者形成良好的大便习惯^[24],在小剂量氟西汀治疗中,15 d即可起效,治疗结束后症状明显缓解,焦虑减轻,生活质量IBSQOL除挑食外均能显著升高^[25]。这提示小剂量的治疗即可达效,并起效快。帕罗西汀可以抑制与焦虑相关的NO合成,产生轻微的与抗胆碱能相关的便秘等不良反应^[26],因此帕罗西汀主要用于IBS-D患者。Creed等^[27]对重症患者治疗发现,帕罗西汀比常规治疗更能改善患者SF-36量表中的生理功能、生理职能、躯体疼痛、综合健康、活力、社会功能、情感职能和精神健康,1年后生理功能、生理职能、躯体疼痛、综合健康的改善仍明显。因此对于重症患者可以选择帕罗西汀,因为该药物能减少IBS所造成的日常生活困扰并且不用担心会增加额外的经济负担。西酞普兰具有中心镇痛或神经调节作用。西酞普兰可显著改善IBS的症状,包括腹痛,症状的缓解独立于焦虑、抑郁及结肠运动的改善^[28]。然而Talley等^[29]的研究显示西酞普兰12周的IBS急性期治疗并不能显著改善患者的腹痛及肠道症状,也不能改善生活质量SF-36及抑郁状态。另一针对无抑郁型IBS患者的研究显示,对症状及生活质量IBS-QOL的改善与安慰剂相比并无明显差别^[30]。虽然西酞普兰是SSRI类抗抑郁药,但对于该药物应用在IBS患者身上的研究较少,有的研究可能因为副作用影响人员招募,也使人员中途退出,影响统计结果。也存在使用不同诊断标准和不同的临床反应标准的问题。这些结果可能解释了大部分的结论中的冲突。总体上西酞普兰对生活质量IBS无影响,对症状的影响仍需要更多的临床研究。

3.1.2 TCA TCAs通过调整脑肠轴失衡,部分提高患者的痛觉阈值,减轻腹痛和腹泻等症状^[26]。其主要药物为阿米替林、丙咪嗪。12周的丙咪嗪治疗显示,和安慰组对比丙咪嗪组治疗可逐步改善SF-

36 量表各项指标,明显改善患者生活质量^[5]。但该研究发现有一部分患者因药物副作用而退出研究,因此对于丙咪嗪的应用需在注意副作用的影响。Bahar 等^[31]在对青少年的研究中发现阿米替林能使患者腹痛、腹泻和生活质量随时间逐步改善,治疗第 6、10 周后 IBSQOL 的行为障碍、食物回避改善,第 10、12 周后焦躁不安改善,最后阿米替林组的生活质量总分高安慰剂组至少 15%。虽然阿米替林镇静作用强于丙咪嗪,但阿米替林的治疗未发现明显不良反应,且可适用于青春期的患者。

3.1.3 SNRIs SNRIs 可有效改善患者的抑郁焦虑情绪,解除患者伴随抑郁而发生或加重的躯体症状,并且能作用于自主神经进而间接地促进胃排空,从而提高患者的治疗率^[32]。度洛西汀治疗 15 名非抑郁型 IBS 患者能使疼痛、病情严重度、大便硬度、工作及家庭职能、焦虑以及生活质量改善^[33];对合并有广泛性焦虑障碍的 13 例患者,也能使其生活质量明显改善^[34]。这两项研究引用 IBSQOL 评估生活质量,结果提示无论是否伴有焦虑抑郁,度洛西汀均能提高患者的各项生活质量维度,但考虑这两项研究的样本人数太少,非抑郁型患者的研究更是因为便秘有 7 人退出。因此对于该药物的效果仍需要更多的研究及注意药物的副作用影响。

3.1.4 米氮平 米氮平是一种 NaSSAs,通过阻断中枢突触前 α 肾上腺素能自身受体和异体受体,增加 NE 和 5-HT 的释放和神经传递。它通过选择性阻滞 5-HT₂ 和 5-HT₃ 受体和对 H₁ 受体的高亲和力参与调节阿片系统止痛^[35]、下调内脏高敏感性^[36]、改善焦虑和抑郁、缓解抑郁患者躯体症状^[36]。Spiegel 等^[37]研究提示米氮平能有效治疗老年女性 IBS-M 患者,改善腹泻、便秘和伴随的抑郁状态。研究提示,在奥替溴铵及复合乳酸杆菌基础上,加用米氮平治疗 IBS-D 后,腹部症状和 IBSQOL 的改善明显优于单用消化道药物,可能与改善患者的精神症状有关^[38]。对于中至重度 IBS-D 患者,应用常规药物联合米氮平,同样能较好地提升症状及 IBSQOL,且不良反应较轻,可作为中至重度 IBS-D 的治疗用药之一^[39]。但日前缺乏单用米氮平对患者生活质量影响的研究,仍有待进一步深入研究。

3.2 心理干预 目前心理干预已作为治疗 IBS 的普遍方法,英国国家健康和临床研究所(NICE)于 2008 年颁布的 IBS 诊疗指南就已经特别推荐催眠治疗、认知行为治疗及短期动力心理治疗等心理干预作为 IBS 及难治性 IBS 的有效治疗措施^[40]。认

知行为是认知和行为相结合,通过改善思维控制情绪和行为。目前最新的荟萃分析提示认知行为疗法包含自我管理干预、暴露疗法、暴露和正念练习、信息认知等各类形式,这些均能有效改善 IBS 肠道症状和心理状态,提高生活质量(IBSQOL 量表)^[41]。其中 Jang 等^[42]通过研究,发现患者 IBSQOL 生活质量的提高集中于焦躁不安、行为障碍、躯体意识、健康担忧和人际关系维度。而另一项研究中认知行为更能使患者保持很好的生活质量状态至 15 ~ 18 个月,这为认知行为疗法治疗获得长期可持续性疗效提供确凿证据^[43]。因此认知行为疗法提高生活质量的效果肯定,且能保持长期效果。催眠疗法能纠正内脏感觉异常,降低结肠的阶段性收缩,逆转患者对自己病情的不良的认知从而改善症状^[44~46]。一项最新的荟萃分析了 7 个随机对照试验(RCT)后提示催眠治疗在短期内能显著改善腹痛,改善整体胃肠道症状,提高生活质量^[47]。该疗法具体改善患者 SF-36 量表的躯体功能、躯体角色、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、心理健康评分维度,并且病程、年龄及性别对此无影响^[48]。催眠的疗效值得肯定,目前同样也适用于难治型患者。生物反馈是通过仪器把人体的生理信息,以视觉或听觉形式反馈给人体,再通过训练控制这些生理信号的变化。国外报道了生物反馈可以改善便秘和 IBS 症状^[49]。国内研究也发现,生物反馈能使 IBS-C 患者的肠道症状及焦虑抑郁症状改善,并且在生活质量 SF-36 得分上,生理职能、社会功能、精力、情感职能及精神健康维度有显著的提高,证明了生物反馈治疗可以改善患者的心理状况,提高患者生活质量^[50]。

4 褪黑素

对长期用药的副作用及高昂费用的担心促使了很多新药的研发。褪黑激素是被认定为一种潜在改善 IBS 疼痛症状及 IBS-C 肠蠕动的药物之一。褪黑素可能通过镇痛、影响胃肠活动和感觉、改善睡眠、情绪调节和抗应激发挥作用^[51],另有研究提示褪黑素能显著改善 IBS 症状,但睡眠、焦虑、抑郁状态无改善^[52],Saha 等^[53]研究证实褪黑素能显著改善 IBS 症状,并使生活质量 IBSQOL 得分提高了 43.63%。褪黑素作为一项新兴研究,被许多文献证实对治疗 IBS 有疗效,但对于生活质量的影响的研究甚少,还需大规模临床试验对其安全性和有效性进行研究。

5 饮食

因饮食和 IBS 密切相关,很多患者通过限制饮食来预防或改善症状,但不合理的控制可引起营养

不良等后果,目前研究支持低 FODMAP 和食用益生菌等作为 IBS 患者的合理饮食方式。

5.1 低 FODMAP 饮食 FODMAP 是指难以吸收的短链碳水化合物,包含乳果糖、果糖、果聚糖等,这些化合物在肠道内发酵而产气,引起胀气及腹胀,加速肠蠕动引起腹泻或痉挛^[54]。低 FODMAP 饮食利于肠道菌群的变化和使胃肠道内分泌细胞正常化而减轻症状触发^[55,56]。Mazzawi 等^[57]的研究结果提示低 FODMAP 饮食可以改善症状,且 IBSQOL 和 SFN-DI 评估证实其对生活质量有提高。当调整饮食长达 2 年时,生活质量的改善仍能保持,在 IBSQOL 中除了食物回避、健康担忧、性行为无明显变化外,其余各项都有提高^[58]。目前的荟萃分析更为这个疗法提供了循证依据^[59]。低 FODMAP 饮食作为一种合理的饮食方式对患者副作用少,并且疗效确切,因此长期保持低 FODMAP 饮食是一个很值得推荐的辅助治疗方法。

5.2 益生菌 益生菌治疗 IBS 的机制可能与肠黏膜屏障功能、肠道微生物、肠黏膜免疫系统、内脏感觉的修复以及调节细菌或神经递质等物质的发酵和生产的变化等有关^[60]。经混合益生菌 6 周治疗后,可改善腹泻,IBSQOL 的情绪功能、心理健康、睡眠行为、能量、身体机能、饮食、社会角色、性功能、躯体角色维度都得到提高^[61]。最近的荟萃分析评价的结果表明益生菌对生活质量有益^[62]。然而另一项荟萃分析却提出了相反的结论^[63]。考虑上述研究结果可能与患者个体差异,IBS 亚型、基线情况、测量偏移等因素相关。因此,目前认为益生菌制剂能够缓解 IBS 症状、提高生活质量,具有一定的临床疗效,安全性好。但仍需要有精心设计的临床试验并对 IBS 的症状和患者的生活质量有效性达成共识。

6 结语

随着对 IBS 认识的不断提高,更多的药物应用于临床,目前的治疗主要通过调整患者饮食结构、生活方式和行为修正、心理治疗和药物治疗相结合,以达到缓解症状,提高生活质量的目标。本文总结了可以提高患者生活质量的方法,考虑很多研究并未将生活质量评估作为治疗效果的评价指标,具有较大的局限性。因此,目前在 IBS 患者治疗研究上,除了改善患者的症状外,还应重视患者生活质量改善的研究。

参考文献

1 Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome[J]. Clin Epidemiol, 2014, 6: 71–80.

- 2 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.
- 3 Nellesen D, Yee K, Chawla A, et al. A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation[J]. J Manag Care Pharm, 2013, 19 (9): 755–764.
- 4 Maxion-Bergemann S, Thielecke F, Abel F, et al. Costs of irritable bowel syndrome in the UK and US[J]. Pharmacoeconomics, 2006, 24 (1): 21–37.
- 5 Abdul-Baki H, El Hii, 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.
- 6 Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets[J]. Nat rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10 (8): 473–486.
- 7 Houghton LA, Foster JM, Whorwell PJ. Alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, delays colonic transit in patients with irritable bowel syndrome and healthy volunteers[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14 (6): 775–782.
- 8 Andresen V, Montori VM, Keller J, et al. Effects of 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6 (5): 545–555.
- 9 Cremonini F, Nicandro JP, Atkinson V, et al. Randomised clinical trial: alosetron improves quality of life and reduces restriction of daily activities in women with severe diarrhoea-predominant IBS[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36 (5): 437–448.
- 10 Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of alosetron for the treatment of irritable bowel syndrome in women and men: a meta-analysis of eight randomized, placebo-controlled, 12-week trials[J]. Clin Ther, 2008, 30 (5): 884–901.
- 11 Fukudo S, Kinoshita Y, Okumura T, et al. Ramosetron Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea and Improves Quality of Life in Women[J]. Gastroenterology, 2016, 150 (2): 358–366.
- 12 Lacy BE, Levy LC. Lubiprostone: a chloride channel activator[J]. J Clin Gastroenterol, 2007, 41 (4): 345–351.
- 13 Johanson JF, Ueno R. Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25 (11): 1351–1361.
- 14 Johanson JF, Drossman DA, Panas R, et al. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27 (8): 685–696.
- 15 Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome—results of two randomized, placebo-controlled studies[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 29 (3): 329–341.
- 16 Chey WD, Drossman DA, Johanson JF, et al. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable

- bowel syndrome with constipation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(5): 587–599.
- 17 Bryant AP, Busby RW, Bartolini WP, et al. Linaclotide is a potent and selective guanylate cyclase C agonist that elicits pharmacological effects locally in the gastrointestinal tract [J]. *Life Sci*, 2010, 86(19–20): 760–765.
- 18 Castro J, Martin C, Hughes PA, et al. A Novel Role of Cyclic GMP in Colonic Sensory Neurotransmission in Healthy and TNBS-Treated Mice [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(5): S538–S538.
- 19 Andresen V, Camilleri M, Busciglio IA, et al. Effect of 5 days linaclotide on transit and bowel function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(3): 761–768.
- 20 Johnston JM, Kurtz CB, MacDougall JE, et al. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase II b study of patients with irritable bowel syndrome with constipation [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(6): 1877–U139.
- 21 Quigley EM, Tack J, Chey WD, et al. Randomised clinical trials; linaclotide phase 3 studies in IBS-C - a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(1): 49–61.
- 22 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.
- 23 Creed F. How do SSRIs help patients with irritable bowel syndrome? [J]. *Gut*, 2006, 55(8): 1065–1067.
- 24 Vahedi H, Merat S, Rashidion 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.
- 25 王伟岸, 潘国宗, 钱家鸣. 小剂量氟西汀治疗难治性肠易激综合征 [J]. *中华消化杂志*, 2002, 22(3): 186–187.
- 26 Bunde AW, Woodis CB. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of irritable bowel syndrome [J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(6): 777–784.
- 27 Creed F, Fernandes L, Guthrie E, et al. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(2): 303–317.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 Ladabaum U, Sharabidze A, Levin TR, et al. Citalopram Provides Little or No Benefit in Nondepressed Patients With Irritable Bowel Syndrome [J]. *Clin Gastroenterol H*, 2010, 8(1): 42–48.
- 31 Bahar RJ, Collins BS, Steinmetz B, et al. Double-blind placebo-controlled trial of amitriptyline for the treatment of irritable bowel syndrome in adolescents [J]. *J Pediatr*, 2008, 152(5): 685–689.
- 32 Berrocso E, Mico JA. Role of serotonin 5-HT1A receptors in the antidepressant-like effect and the antinociceptive effect of venlafaxine in mice [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009, 12(1): 61–71.
- 33 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.
- 34 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 Clin Pract*, 2014, 18(1): 11–15.
- 35 Christodoulou C, Douzenis A, Moussas G, et al. Effectiveness of mirtazapine in the treatment of postherpetic neuralgia [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2010, 39(4): e3–e6.
- 36 Yin J, Wang W, Winston J, et al. Ameliorating effects of mirtazapine on visceral hypersensitivity in rats with neonatal colon sensitivity [J]. *Neuro Gastroenterol Motil*, 2010, 22(9): 1022–1028.
- 37 Spiegel DR, Kolb R. Treatment of irritable bowel syndrome with comorbid anxiety symptoms with mirtazapine [J]. *Clin Neuropharmacology*, 2011, 34(1): 36–38.
- 38 田华, 汪和明, 黄艳春, 等. 米氮平在难治性腹泻型肠易激综合征治疗中的应用 [J]. *山东医药*, 2015, (26): 66–67.
- 39 宋军民, 何强, 郝庆, 等. 米氮平治疗中-重度腹泻型肠易激综合征 40 例疗效评价 [J]. *医学临床研究*, 2014, 31(9): 1754–1757.
- 40 Dalrymple J, Bullock I. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of NICE guidance [J]. *BMJ*, 2008, 336(7643): 556–558.
- 41 Li L, Xiong L, Zhang S, et al. Cognitive-behavioral therapy for irritable bowel syndrome: a meta-analysis [J]. *J Psychosom Res*, 2014, 77(1): 1–12.
- 42 Jang AL, Hwang SK, Kim DU. The effects of cognitive behavioral therapy in female nursing students with irritable bowel syndrome: a randomized trial [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(8): 918–926.
- 43 Ljotsson B, Hedman E, Lindfors P, et al. Long-term follow-up of internet-delivered exposure and mindfulness based treatment for irritable bowel syndrome [J]. *Behav Res Ther*, 2011, 49(1): 58–61.
- 44 Whorwell PJ, Houghton LA, Taylor EE, et al. Physiological effects of emotion: assessment via hypnosis [J]. *Lancet*, 1992, 340(8811): 69–72.
- 45 Lea R, Houghton LA, Calvert EL, et al. Gut-focused hypnotherapy normalizes disordered rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(5): 1635–1642.
- 46 Gonsalkorale WM, Toner BB, Whorwell PJ. Cognitive change in patients undergoing hypnotherapy for irritable bowel syndrome [J]. *J Psychosom Res*, 2004, 56(3): 271–278.
- 47 Lee HH, Choi YY, Choi MG. The Efficacy of Hypnotherapy in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2014, 20(2): 52–62.
- 48 Moser G, Tragner S, Gajowniczek EE, et al. Long-term success of GUT-directed group hypnosis for patients with refractory irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial [J]. *Am J Gastroen-*

- terol,2013,108(4):602-609.
- 49 Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Outcome of biofeedback therapy in dyssynergic defecation patients with and without irritable bowel syndrome[J]. J Clin Gastroenterol,2011,45(7):593-598.
- 50 余跃,蒋楠,黄康,等.生物反馈治疗便秘型肠易激综合征的临床疗效研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2014,23(1):37-39.
- 51 Siah KT, Wong RK, Ho KY. Melatonin for the treatment of irritable bowel syndrome[J]. World J Gastroenterol,2014,20(10):2492-2498.
- 52 Song GH, Leng PH, Gwee KA, et al. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study[J]. Gut,2005,54(10):1402-1407.
- 53 Saha L, Malhotra S, Rana S, et al. A preliminary study of melatonin in irritable bowel syndrome[J]. J Clin Gastroenterol,2007,41(1):29-32.
- 54 Staudacher HM, Irving PM, Lomer MC, et al. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatology, 2014,11(4):256-266.
- 55 Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment[J]. Gut,2015,64(1):93-100.
- 56 Mazzawi T, Hausken T, Gundersen D, et al. Effect of dietary management on the gastric endocrine cells in patients with irritable bowel syndrome[J]. Eur J Clin Nutr,2015,69(4):519-524.
- 57 Mazzawi T, Hausken T, Gundersen D, et al. Effects of dietary guidance on the symptoms, quality of life and habitual dietary intake of patients with irritable bowel syndrome[J]. Mol Med Report,2013,8(3):845-852.
- 58 Ostgaard H, Hausken T, Gundersen D, et al. Diet and effects of diet management on quality of life and symptoms in patients with irritable bowel syndrome[J]. Mol Med Report,2012,5(6):1382-1390.
- 59 Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Nutr,2016,55(3):897-906.
- 60 Borowiec AM, Fedorak RN. The role of probiotics in management of irritable bowel syndrome[J]. Curr Gastroenterol Rep,2007,9(5):393-400.
- 61 Lorenzo-Zuniga V, Llop E, Suarez C, et al. I. 31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life[J]. World J Gastroenterol,2014,20(26):8709-8716.
- 62 Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, et al. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis[J]. World J Gastroenterol,2015,21(10):3072-3084.
- 63 胡玥,陶丽媛,吕宾.益生菌制剂治疗肠易激综合征的 Meta 分析[J].中华内科杂志,2015,54(5):445-451.
- [收稿日期 2016-11-04][本文编辑 谭毅 吕文娟]

新进展综述

SIRT1 在肿瘤耐药中的作用研究进展

夏小艳, 周小明(综述), 李耀军(审校)

基金项目: 湖南省教育厅科学研究项目(编号:16C0127)

作者单位: 410100 湖南,长沙卫生职业学院科研处(夏小艳),临床医技系(李耀军); 410000 长沙,湖南中医药大学第一附属医院中医内科(周小明)

作者简介: 夏小艳(1983-),女,硕士研究生,主治医师,讲师,研究方向:妇科肿瘤及妇科常见病诊治与教学。E-mail:274228692@qq.com

通讯作者: 李耀军(1970-),女,医学硕士,副主任医师,副教授,研究方向:妇科肿瘤及妇科常见病诊治。E-mail:184367530@qq.com

【摘要】恶性肿瘤的多药耐药是目前治疗的瓶颈。表观遗传学与肿瘤多药耐药之间的关系引起了越来越多研究者的关注,作为表观遗传学领域的后起新星沉默信息调节因子1(SIRT1)与肿瘤多药耐药的关系成为近年来的研究热点。SIRT1是细胞生理及病理过程如细胞增值、分化、DNA损伤与应激反应、衰老及肿瘤形成的关键调节器。该文对SIRT1对肿瘤作用及耐药性进行文献回顾,为寻找SIRT1调节剂特别是恶性肿瘤的治疗提供新思路。

【关键词】沉默信息调节因子1; 肿瘤多药耐药; 治疗

【中图分类号】R 730 【文献标识码】A 【文章编号】1674-3806(2017)09-0930-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.09.32