

加味枳实消痞汤联合莫沙必利治疗糖尿病胃轻瘫临床观察

郭潇, 李莉, 白雪琴

兰州市中医医院, 甘肃 兰州 730050

[摘要] 目的: 研究加味枳实消痞汤联合枸橼酸莫沙必利片治疗糖尿病胃轻瘫的临床疗效及其作用机制。方法: 将 49 例脾虚气滞、虚实错杂并见的糖尿病胃轻瘫患者随机分为 2 组, 治疗组 24 例给予加味枳实消痞汤联合枸橼酸莫沙必利片; 对照组 25 例给予枸橼酸莫沙必利片。观察 2 组临床疗效以及治疗前后空腹血中胃动素、胃泌素、生长抑素含量的变化。结果: 治疗 2 周后, 总有效率治疗组 100%, 对照组 80.0%, 2 组总有效率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组治疗前后症状积分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后 2 组症状积分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。2 组治疗前后胃排空率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后 2 组胃排空率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。2 组治疗前后胃动素含量、胃泌素含量及生长抑素含量比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后 2 组上述各项指标比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论: 加味枳实消痞汤联合枸橼酸莫沙必利片治疗糖尿病胃轻瘫疗效确切, 其作用机制是减少胃动素、胃泌素的分泌, 增加生长抑素的分泌、胃动素活性及减轻胃动素抵抗等多个方面共同改善糖尿病胃轻瘫患者胃排空。

[关键词] 糖尿病胃轻瘫; 加味枳实消痞汤; 枸橼酸莫沙必利片; 胃排空率; 胃动素; 胃泌素; 生长抑素

[中图分类号] R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2015) 10-0067-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.10.031

糖尿病胃轻瘫(Diabetic Gastroparesis, DGP)在糖尿病慢性并发症胃肠功能紊乱中最为常见。DGP 是由于胃肠运动功能障碍所致胃排空功能受损、自主神经功能障碍、胃肠激素分泌异常、高血糖、平滑肌损害以及微血管病变等因素综合影响的结果。有研究报道, 糖尿病患者 DGP 的发生概率是非糖尿病健康人的 4 倍, 临床上 28%~65% 的糖尿病患者伴有 DGP, 其中出现明显临床症状者约占 10%^[1]。DGP 临床主要表现为恶心、早饱、餐后腹胀、纳减、打嗝、腹痛和体重减轻等症状, 可严重影响患者的生活质量。因此, DGP 发病机制及治疗方面的研究一直是研究的热点。本研究对 DGP 的患者给予加味枳实消痞汤联合枸橼酸莫沙必利片, 探讨中西医结合治疗 DGP 的治疗效果及机制, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 观察病例为 2012 年 12 月—2014 年 1 月兰州市中医医院内分泌科、消化内科住院患者, 采用数字表法将 49 例患者随机分为治疗组和对照组。治疗组 24 例, 男 14 例, 女 10 例; 平均年龄(57.9±4.72)岁; 病程 2~12 年, 平均(5.27±5.17)年; 体重指数 23.47±2.74。对照组 25 例, 男 14 例, 女 11 例; 平均(59.2±6.41)岁; 病程 2~11 年, 平均(5.91±5.42)年; 体重指数 24.62±2.52。2 组性别、年龄、发病时间、临床表现比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具

有可比性。

1.2 诊断标准 ①具有 2 型糖尿病病史。②参照国际公认的功能性消化不良 Rome 标准^[2]: 有以下 1 个或多个症状: a 餐后饱胀不适; b 早饱感; c 上腹痛; d 上腹烧灼感; 并且没有可以解释上述症状的其他器质性疾病; 诊断前症状出现至少 6 月, 近 3 月满足以上标准。③胃排空检查: 不透 X 线标记物在胃内停留 >5 h。

1.3 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]中“痞满证的临床研究指导原则”拟定, 属脾虚气滞、虚实错杂并见者。主症: 脾气虚则脘腹虚满或隐痛、按之则舒、喜温喜按, 纳少或纳后胀痛加重, 或倦怠乏力, 少气懒言; 舌淡且边有齿痕, 便溏, 脉细弱或涩。次症: 脘腹胀满或胀痛、按之则重, 或暖气, 或呕吐酸水或清水; 不知饥或不欲食, 大便异常, 舌淡、苔厚腻。除具备主症以外, 必须具备次症中 1 个以上症状。

1.4 纳入标准 ①符合西医诊断标准和中医脾虚气滞、虚实错杂并见证候的糖尿病患者。②糖尿病患者坚持正规治疗, 血糖控制在 11.1 mmol/L 以下。③年龄 21~74 岁, 接受胃动素、胃泌素、生长抑素、胃排空检查、心电图、腹部彩超、胃镜及血、尿、便常规检查者。④近 1 周末服用过影响胃肠动力的药物。

[投稿日期] 2014-12-21

[作者简介] 郭潇 (1980-), 男, 主治医师, 研究方向: 内分泌系统疾病诊治。

[通讯作者] 李莉, E-mail: 287139845@qq.com。

1.5 排除标准 排除有糖尿病急性并发症、血糖控制不稳定、消化道器质性病变及手术史、伴有全身性疾病、结缔组织病变、甲状腺疾病、精神病史、过敏体质和多种药物过敏、妊娠及哺乳期者。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用枸橼酸莫沙必利片(江苏豪森药业股份有限公司生产,批号:H19990315),每次5 mg,每天3次,餐前30 min口服。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上给予加味枳实消痞汤,处方:党参、白术、茯苓、半夏、神曲、厚朴各10 g,枳实、麦芽各15 g,黄连、甘草各6 g,饮片由甘肃省陇西县百宝药业提供,统一使用兰州市中医医院 YFY20C 自动密闭两煎煎药机和 YBS250 自动包装机(北京东华原医疗设备有限责任公司生产)煎煮并真空包装成200 mL/袋。每天2次,餐后30 min口服。

2组疗程均为2周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 胃排空率检测 试餐参考国际推荐的标准固体低脂试餐,其成分包括65 g油煎鸡蛋以5 g花生油煎熟,95 g非油炸熟泡面,植物油10 g用500 mL沸水冲泡。标准试餐营养成分构成:碳水化合物57%、脂肪26%、蛋白质17%,总热量为500千卡。食用标准试餐前禁食10 h,检查当天清晨食用标准试餐,同时服用含有20根小钡条的胶囊1粒,15 min内吃完,5 h后行上腹部X线摄片检查,初步观察钡条分布后,让患者服下稀钡10~20 mL,显示胃轮廓,记录小钡条在胃内的残留数量。对难以判断是在胃内或是在近端十二指肠内的小钡条,则计为仍在胃内。

3.2 临床症状记分 采用4级症状计分方法,按严重程度:无症状为0分;轻度,症状轻微,需注意才能感觉到为1分;中度,自觉症状明显,但不影响工作生活为2分;重度,自觉症状明显,影响工作生活为3分;按症状发生频度:不发作作为0分;每周发作1~2天为1分;每周发作3~5天为2分;天天发作或持续发作不缓解为3分;观察治疗前后症状积分变化。

3.3 检测指标 采用放射免疫分析法检测,治疗前后患者空腹血中胃动素(Motilin, MOT)、胃泌素(Gastrin, GAS)、生长抑素(Somatostatin, SS)含量,严格按试剂盒说明操作。

3.4 统计学方法 采用SPSS19.0分析软件进行数据统计学分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验;计数资料比较采用 q 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]及胃排空率拟定。临床治愈:症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$,胃排空率 $\geq 95\%$;显效:症状、体征明显改善, $70\% \leq$ 证候积分减少 $\leq 95\%$, $70\% \leq$ 胃排空率 \leq

95%;有效:症状、体征均有好转, $30\% \leq$ 证候积分减少 $\leq 70\%$, $30\% \leq$ 胃排空率 $\leq 70\%$;无效:症状、体征无明显改善、甚或加重,证候积分减少 $< 30\%$,胃排空率 $< 30\%$ 。若出现症状疗效指数与胃排空不同步时,疗效判定以胃排空率为准。症状疗效指数采用尼莫地平法,即症状疗效指数(%)=[治疗前症状总积分-治疗后症状总积分]÷治疗前症状总积分 $\times 100\%$;症状总积分= Σ (各种症状严重程度 \times 频率);胃排空率(%)=(胃内残留钡条数 $\div 20$) $\times 100\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。总有效率治疗组100%,对照组80.0%;2组总有效率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

组别	n	临床治愈	显效	有效	无效	总有效例(%)
治疗组	24	9(37.5)	12(50.0)	3(12.5)	0	24(100) ^①
对照组	25	4(16.0)	9(36.0)	7(28.0)	5(20.0)	20(80.0)

与对照组比较,① $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后症状积分比较 见表2。2组治疗前后症状积分比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后2组症状积分比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	24	101.07 \pm 12.14	19.17 \pm 22.79 ^{①②}
对照组	25	101.72 \pm 11.25	47.12 \pm 27.42 ^①

与本组治疗前比较,① $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.01$

4.4 2组治疗前后胃排空率比较 见表3。2组治疗前后胃排空率比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后2组胃排空率比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	24	17.02 \pm 12.12 ^①	79.72 \pm 20.25 ^{①②}
对照组	25	17.97 \pm 12.71	55.27 \pm 25.92 ^①

与本组治疗前比较,① $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.01$

4.5 2组MOT含量、GAS含量及SS含量比较 见表4。2组治疗前后MOT含量、GAS含量及SS含量比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$);治疗后2组各项指标比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

4.6 不良反应 随访5个月,2组患者均未出现急性消化系统事件,亦未出现肝、肾功能的异常及其他严重并发症。

5 讨论

目前DGP的发病机制并未完全明了,其概念于上世纪五十年代提出,并有报道称二十一世纪四十年代DGP的发病率

表 4 2 组 MOT 含量、GAS 含量及 SS 含量比较($\bar{x} \pm s$) ng/mL

指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
MOT	487.29±62.14	326.52±47.12 ^②	481.27±61.97	389.17±71.52 ^①
GAS	152.72±32.17	92.42±23.22 ^②	151.19±31.94	112.92±29.17 ^①
SS	29.62±12.72	57.17±7.47 ^②	31.79±12.04	44.92±11.22 ^①

与本组治疗前比较, ① $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.01$

就已高达 50%^[4]。现代医学认为, DGP 是在高血糖基础上导致内脏的自主神经病变、胃肠激素异常、细胞异常、迷走神经功能紊乱致食管肌肉收缩和食管排空缓慢及微血管病变等, 使得胃动力减弱、运动减慢所致。

中医学认为, DGP 属中医学痞满、胃痛范畴。病机多是脾虚气滞为本, 虚实错杂为标, 与中医学“久病必虚”的理论相符。胃肠运动功能与脾、胃关系密切, 脾主运化水谷、水液, 输布精微, 为气血生化之源; 胃为仓廪之官, 主受纳腐熟水谷, 为“水谷之海”, 胃气以降为顺, 喜润恶燥; 故脾胃气机逆乱则可导致脾病和胃病或脾胃同病, 胃气不降, 则糟粕不能下行, 表现脘腹胀满或便秘; 胃气不降反升则发生恶心、呕吐、嗝气、呃逆、反胃。因此, 补脾益气、行气消痞则是中医治疗 DGP 的基本原则。

枳实消痞汤出自李东垣《兰室秘藏》, 一名失笑丸, 本方实由四君子汤和半夏泻心汤合枳术汤化裁而成。四君子汤益气补中、温养脾胃, 有调整脾胃功能、增强免疫机能之功效。《伤寒论·辨太阳病脉证并治》: “但满而不痛者, 此为痞, 柴胡不中与之, 宜半夏泻心汤。”枳术汤则用于治疗水气内停, 心下坚如盘。方中枳实为君药, 具破气消积、化痰散痞之功效; 厚朴为臣药, 具有下气消胀、化湿除满之功; 黄连为佐药, 具有清热燥湿、泻火解毒之效; 三药配伍, 辛开苦降、消痞除满、温清合用、虚实并除; 半夏燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结; 党参、白术、茯苓健脾化湿; 麦芽、神曲消食和胃; 使药甘草调和中、又兼补脾益气。诸药相伍, 既突出四君子汤补脾益气、坐镇中洲的作用, 又体现了枳实消痞汤行气消痞除满之功、祛邪扶正、并驾齐驱。故全方有消有补、有虚有实, 共奏消痞祛积、健脾和胃之效。同时现代药理学研究证实, 枳实、白术、厚朴、半夏有显著的促进胃排空作用^[5]。

枸橼酸莫沙必利片是一种临床常用的并能在水中迅速分解的选择性 5-羟色胺受体激动剂, 通过兴奋胃肠道胆碱能中间神经元及肌间神经丛的 5-羟色胺受体, 促进大量合成并释放

乙酰胆碱, 从而加强胃肠道运动, 达到加快胃排空作用。同时, 由于枸橼酸莫沙必利对其他组织内的多巴胺受体无亲和力, 避免了心血管、锥体外系不良反应的发生^[6-8]。

联合用药治疗是近年来的研究重点, 尤其是中西医药物的联合治疗。本次研究对 DGP 患者使用加味枳实消痞汤联合枸橼酸莫沙必利片治疗, 能明显改善 MOT、GAS、SS 的分泌, 使得患者的临床症状和胃排空率均有较好程度的改善。其作用的机制可能是通过调节 DGP 患者 MOT、GAS、SS 的含量, 改善 MOT 活性及减轻 MOT 抵抗, 防治高 GAS 血症的发生而达到的。

综合上述, 分析推断加味枳实消痞汤联合枸橼酸莫沙必利片的联合使用可以快速, 而且显著改善 DGP 患者的临床症状, 并取得较好的治疗效果。可见加味枳实消痞汤与枸橼酸莫沙必利片联合用药在临床上 DGP 的防治中应该具有较大的价值, 缩短治疗周期及降低不良反应的发生率和发生程度。但因中西医结合治疗所产生的作用是通过多途径、多层次、多靶点实现。所以其中仍有许多未知领域, 还有待进一步的研究和探索, 从而使中西医结合治疗可以得到更加广泛的应用。

[参考文献]

- [1] Choung RS, Locke GR, Schleck CD, et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population [J]. The American Journal of Gastroenterology, 2012, 107(1): 82-88.
- [2] 罗马委员会. 功能性胃肠病罗马 诊断标准[J]. 胃肠病学, 2006, 11(12): 761-765.
- [3] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 134-139.
- [4] 姚东英, 刘菲. 糖尿病胃轻瘫发病机制的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2011, 31(1): 16-17.
- [5] 朱金照, 冷恩仁, 陈东风, 等. 15 味中药促胃肠动力作用的筛选研究[J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(5): 436-438.
- [6] 郝建平, 沈宇. 莫沙比利治疗糖尿病胃轻瘫 30 例观察[J]. 辽宁实用糖尿病杂志, 2003, 11(1): 38-39.
- [7] 詹奇, 洪劲松, 李中万. 莫沙比利联合吗丁啉治疗糖尿病胃轻瘫临床观察[J]. 现代医院, 2006, 6(12): 26-27.
- [8] 吕德权. 糖尿病胃轻瘫的临床分析[J]. 中国医药导报, 2007, 4(5): 143.

(责任编辑: 马力)