

马来酸曲美布汀联合莫沙必利对功能性消化不良患者胃激素水平的影响

周琪¹, 姜政^{2*}

(1. 邻水县人民医院 内科一病区, 四川 广安 638500; 2. 重庆医科大学 第一附属医院, 重庆 440331)

【摘要】目的:探讨马来酸曲美布汀联合莫沙必利对功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 患者胃激素的影响。**方法:**选取2017年1月至2019年1月邻水县人民医院收治的FD患者200例, 采用随机数字表法分为汀利组和莫利组, 每组100例。莫利组给予莫沙必利治疗, 汀利组在此基础上联合马来酸曲美布汀治疗, 比较2组患者胃动素 (motilin, MOT)、胃泌素 (gastrin, GAS)、胃肠道症状分级量表 (gastrointestinal symptom rating scale, GSRS) 评分、疗效和药物不良反应。**结果:**治疗2、4周后, 汀利组和莫利组 MOT 和 GAS 水平明显高于治疗前; 汀利组 MOT 和 GAS 水平明显高于莫利组; 汀利组和莫利组 GSRS 评分明显低于治疗前, 汀利组 GSRS 评分显著低于莫利组; 汀利组治疗有效率显著高于莫利组; 以上差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。汀利组和莫利组药物不良反应率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:**马来酸曲美布汀联合莫沙必利可有效改善FD患者胃激素及临床症状, 提高治疗疗效, 且安全性好, 值得临床推广。

【关键词】 马来酸曲美布汀; 莫沙必利; 功能性消化不良; 胃激素; 疗效

【中图分类号】 R975

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)09-0061-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.09.015

The effect of trimebutine maleate combined with mosapride on gastric hormones levels in patients with functional dyspepsia

ZHOU Qi¹, JIANG Zheng^{2*}

(1. First Ward in Department of Medicine, People's Hospital of Linshui County, Sichuan Guang'an 638500, China; 2. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 440331, China)

【Abstract】 Objective: To discuss the effect of trimebutine maleate combined with mosapride on gastric hormones levels in patients with functional dyspepsia (FD). **Methods:** Totally 200 patients with FD in People's Hospital of Linshui County from January 2017 to January 2019 were selected, and divided into combined group and mosapride group according to the random number table, with 100 cases in each group. The patients in mosapride group were treated with mosapride, while in the combined group were treated with trimebutine maleate on the basis of the mosapride group. The motilin (MOT), gastrin (GAS), gastrointestinal symptom rating scale (GSRS) scores, curative effect, and adverse drug reactions were compared between the 2 groups. **Results:** After 2 and 4 weeks, the MOT and GAS levels in the 2 groups were significantly higher than those before, and the MOT and GAS levels in combined group were significantly higher than those in mosapride group; the GSRS scores of the 2 groups were significantly lower than those before, the GSRS scores of combined group were significantly lower than those in mosapride group; the effective rate of combined group was significantly higher than that of mosapride group; all the above difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse drug reactions between the 2 groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Trimebutine maleate combined with mosapride can effectively improve the gastric hormones and clinical symptoms of patients with FD, it can improve the therapeutic effect, has good safety, and is worth for further clinical promotion.

【Key words】 trimebutine maleate; mosapride; functional dyspepsia; gastric hormone; curative effect

[收稿日期] 2019-05-09

[作者简介] 周琪, 男, 副主任医师; 研究方向: 消化道疾病; Tel: (0826)3252435; E-mail: zhouqitg@126.com

[通信作者] *姜政, 男, 教授; 研究方向: 消化道疾病; Tel: 13500328655; E-mail: jiangz1753@163.com

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是指一组持续性或反复发作的非器质性疾病消化系统征候群, 包括上腹热、饱胀、早饱、食欲不振等症状。近年来随着人们生活水平和饮食习惯的改变, 其发病率逐年升高^[1]。目前, FD 常用的治疗方法为药物治疗, 其中莫沙必利是常用的药物之一, 莫沙必利具有增强胃肠道运动的作用, 但其对部分患者的疗效不佳。马来酸曲美布汀是一种具有调节消化道运动作用的药物^[2], 近年来逐渐被应用于多种胃肠疾病的治疗中, 临床效果良好, 受到广泛关注^[3]。本研究旨在观察马来酸曲美布汀联合莫沙必利对 FD 患者的治疗效果, 进一步探讨其对患者胃激素水平的影响。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2017年1月至2019年1月邻水县人民医院 (以下简称我院) 收治的 FD 患者 200 例为研究对象。纳入标准: ①经临床症状、实验室、内镜、超声等检查确诊为 FD^[4]; ②均有持续性腹痛、上腹热、饱胀、早饱、食欲不振等症状; ③年龄 > 18 岁、无精神病史; ④签署知情同意书。排除标准: ①近3个月有质子泵抑制剂、促胃肠动力、激素、免疫等治疗史; ②有心、肝、肾等组织器官的严重疾病; ③急慢性胃炎、结核、佝偻病、贫血等非 FD 所致厌食; ④有本次治疗禁忌证。本研究经我院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 所有纳入研究的患者采用随机数字表法分为汀利组和莫利组, 每组 100 例。

1.2.2 治疗方法 汀利组和莫利组均指导患者建立不挑食、不偏食、均衡饮食等习惯, 并保持适当运动以促进消化; 莫利组给予莫沙必利 (厂家: 鲁南贝特制药有限公司, 批准文号: 国药准字

H19990317, 规格: 5 mg) 治疗, 于餐前 30 min 口服, 每次 5 mg, 每日 3 次, 共 4 周; 汀利组在莫利组基础上联合马来酸曲美布汀 (厂家: 海南普利制药股份有限公司, 批准文号: 国药准字 H20040438, 规格: 200 mg) 治疗, 于餐前 30 min 口服, 每次 200 mg, 每日 3 次, 共 4 周。

1.2.3 观察指标 比较 2 组患者胃激素、FD 症状、疗效、不良反应。①胃激素: 于治疗前和治疗 2、4 周后分别抽取外周血 3 mL, 分离血清 (3000 r · min⁻¹, 10 min, 离心半径 8.5 cm), 采用酶联免疫吸附法检测胃动素 (motilin, MOT)、胃泌素 (gastrin, GAS), 试剂盒均购自广州易锦生物技术有限公司。②FD 症状: 于治疗前和治疗 2、4 周后采用胃肠道症状分级量表 (gastrointestinal symptom rating scale, GSRS)^[5] 评估, 包括腹痛、反流、消化不良、腹泻、便秘等, 采用 7 级评分法 (1~7 分), 评分越高表示 FD 症状越严重。③疗效: 于治疗 4 周后评估, 治疗后 GSRS 评分减少 71%~100%、胃电图基本正常为显效, GSRS 评分减少 30%~70%、胃电图明显改善为有效, GSRS 评分减少 < 30%、胃电图无改善为无效^[6]; 总有效率 (%) = (显效 + 有效) 人数 / 纳入研究人数 × 100%。④不良反应: 恶心、嗜睡、口干、呕吐等。

1.3 统计分析

采用 SPSS 22.0 软件, 计数资料使用频数或者百分比 (%) 表示, 采用 χ^2 检验, 计量资料使用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

汀利组和莫利组患者在性别、病程、体质指数、年龄等方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者基本情况

组别	例数	性别(男/女)	病程(年)	体质指数(kg · m ⁻²)	年龄(岁)
莫利组	100	60/40	1.47 ± 0.71	23.62 ± 2.78	48.24 ± 7.58
汀利组	100	56/44	1.52 ± 0.73	23.51 ± 2.84	48.82 ± 7.61
χ^2/t 值		0.328	0.491	0.277	0.540
P 值		0.567	0.624	0.782	0.590

2.2 治疗前后2组患者胃激素水平比较

汀利组和莫利组患者治疗前 MOT 和 GAS 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 2、4 周后,汀利组和莫利组患者 MOT 和 GAS 水平明显高于治疗前,汀利组患者 MOT 和 GAS 水平显著高于莫利组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前后2组患者 GSRS 评分比较

汀利组和莫利组患者治疗前 GSRS 评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 2、4 周后,汀利组和莫利组患者 GSRS 评分显著低于治疗前,汀利组患者 GSRS 评分显著低于莫利组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 治疗后2组患者疗效比较

汀利组患者治疗总有效率明显高于莫利组,有统计学差异 ($\chi^2 = 8.000$, $P = 0.008$)。见表 4。

2.5 2组患者不良反应比较

汀利组和莫利组患者的不良反应包括恶心、口干、嗜睡、呕吐,2组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.272$, $P = 0.602$)。见表 5。

3 讨论

FD 是因胃和十二指肠区域的功能紊乱所致的消化系统疾病之一,胃激素缺乏会进一步加剧胃肠道运动功能障碍,导致胃不能有效排空而使 FD 症状持续存在,若未及时治疗,可导致营养不良、贫血,甚至佝偻病^[6-7]。

目前,药物治疗是 FD 常用的治疗方法,其中莫沙必利是一种选择性 5-羟色胺受体刺激药物,可有效兴奋胃肠道神经元、肌间神经丛,促进乙酰胆碱的释放,有助于增加胃肠动力因子的分泌、协调胃肠道运动^[8-9],但其单独应用的治疗疗效一般,加之 FD 发病的复杂性和不确定性,仍有部分患者未能有效改善 FD 症状^[10-11]。马来酸曲美布汀

是一种新型的胃肠动力调节剂,可作用于胃肠道平滑肌细胞膜上的钙、钾离子通道,从而抑制细胞膜钾离子通道去极化,并阻断钙离子通道,有助于阻止钙离子内流或钾离子外流,还可作用于胃肠道平滑肌神经受体而抑制肾上腺素释放或抑制乙酰胆碱释放,对亢进或低下的胃肠运动产生双向调节作用,即抑制运动机能亢进肌群的运动或促进运动机能低下肌群的活动^[12-13]。此外,MOT、GAS 是机体主要的胃激素,在 FD 胃肠道动力障碍中具有重要的作用,具有调节主细胞胃蛋白酶原分泌、胃收缩、小肠分节运动等作用,可反映患者的胃肠道动力状态^[14-15]。

本研究结果显示,治疗 2、4 周后,汀利组和莫利组患者的 MOT 和 GAS 水平明显高于治疗前,GSRS 评分明显低于治疗前;汀利组患者的 MOT 和 GAS 水平明显高于莫利组,GSRS 评分明显低于莫利组。说明马来酸曲美布汀联合莫沙必利能够有效提高 FD 患者胃激素水平,改善患者的临床症状。其原因可能是在莫沙必利治疗中,能够通过兴奋胃肠道神经元、肌间神经丛等有效增强了 FD 患者的胃肠动力,尤其是可能促进了 MOT、GAS 等胃激素的分泌,从而改善了患者的 FD 症状;但由于个体差异,单药疗效单一,及 FD 的复杂性、不确定性等影响,易导致疗效欠佳。而在本研究联合马来酸曲美布汀治疗中,可能由于其对胃肠平滑肌神经受体起到双向调节作用,并能够抑制胃肠道平滑肌的钾离子通道去极化及阻断钙离子通道,对胃肠运动障碍引起的胃肠运动过度、胃肠运动抑制均具有调节作用,能够有效促进胃肠动力功能恢复正常。尤其是可能进一步有效调节了 FD 患者 MOT、GAS 等胃激素的分泌,促进了乙酰胆碱的大量释放,增强了消化道运动,促进了胃排空,有效缓解了胃肠平滑肌痉挛,增强了胃肠道平滑肌的收缩作用。

表 2 2组患者治疗前后胃激素水平比较

组别	例数	MOT($\text{pg} \cdot \text{L}^{-1}$)			GAS($\text{pg} \cdot \text{L}^{-1}$)		
		治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
莫利组	100	148.66 ± 16.87	173.41 ± 20.45 ^a	198.72 ± 23.41 ^a	71.41 ± 7.33	81.56 ± 8.21 ^a	98.54 ± 10.42 ^a
汀利组	100	150.47 ± 16.12	194.41 ± 22.42 ^a	261.42 ± 30.27 ^a	72.02 ± 7.44	94.41 ± 10.14 ^a	119.37 ± 13.22 ^a
<i>t</i> 值		0.776	6.920	16.385	0.584	9.849	12.375
<i>P</i> 值		0.439	<0.001	<0.001	0.560	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;MOT:胃动素;GAS:胃泌素

表3 2组患者治疗前后 GSRS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗2周后	治疗4周后
莫利组	100	28.21 \pm 3.72	20.14 \pm 2.34 ^a	16.42 \pm 1.97 ^a
汀利组	100	28.57 \pm 3.79	17.15 \pm 2.11 ^a	12.67 \pm 1.54 ^a
t 值		0.678	9.490	14.997
P 值		0.499	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05;GSRS:胃肠道症状分级量表

表4 2组患者治疗后疗效比较[n(%)]

组别	例数	无效	有效	显效	总有效
莫利组	100	16(16.0)	46(46.0)	38(38.0)	84(84.0)
汀利组	100	4(4.0)	50(50.0)	46(46.0)	96(96.0)

表5 2组患者不良反应比较[n(%)]

组别	例数	恶心	口干	嗜睡	呕吐	总不良反应
莫利组	100	2(2.0)	1(1.0)	2(2.0)	2(2.0)	7(7.0)
汀利组	100	3(2.0)	2(4.0)	2(2.0)	2(2.0)	9(9.0)

本研究中,汀利组患者的治疗有效率明显高于莫利组,此结果与 Bang 等^[11]、黄博等^[12]研究相似,表明马来酸曲美布汀联合莫沙必利能够有效提高 FD 患者的治疗疗效。这可能是由于莫沙必利主要作用于 5-羟色胺受体而产生治疗的作用,马来酸曲美布汀则是主要作用于胃肠道平滑肌上钾、钙离子通道及胃肠平滑肌神经受体而产生作用。马来酸曲美布汀和莫沙必利通过不同的靶点调节了 FD 患者的消化道运动功能,联合应用能够协同发挥作用,产生了疗效叠加的效果,从而提高了患者的疗效。

此外,本研究中汀利组和莫利组患者的不良反应发生率无明显差异,表明在莫沙必利治疗 FD 中,联合马来酸曲美布汀治疗不会显著增加患者的不良反应,提示联合用药其安全性较好。

综上所述,马来酸曲美布汀联合莫沙必利可有效改善 FD 患者胃激素及临床症状,提高治疗效果,且安全性好,值得临床推广。

【参考文献】

[1] Yamawaki H, Futagami S, Wakabayashi M, et al. Management of

functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2018, 9(1): 23-32.

- [2] 李光惠. 莫沙必利联合氟哌噻吨美利曲辛治疗功能性消化不良[J]. 中国卫生标准管理, 2018, 9(16): 91-93.
- [3] 于惠玲, 鲁素彩, 孟杰, 等. 马来酸曲美布汀联合舒肝颗粒治疗功能性消化不良的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(6): 499-501.
- [4] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国功能性消化不良专家共识意见(2015年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(4): 217-229.
- [5] Browne P D, den Hollander B, Speksnijder E M, et al. Gut-directed hypnotherapy versus standard medical treatment for nausea in children with functional nausea or functional dyspepsia: protocol of a multicentre randomised trial [J]. BMJ Open, 2019, 9(4): e024903.
- [6] 陈艳黎, 路志术, 郑艳玲, 等. 功能性消化不良行枸橼酸莫沙必利分散片联合黛力新治疗的临床疗效[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(4): 626-628.
- [7] Yazdanbod A, Salimian S, Habibzadeh S, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication in Iranian patients with functional dyspepsia: a prospective, randomized, placebo-controlled trial [J]. Arch Med Sci, 2015, 11(5): 964-969.
- [8] 张艾. 莫沙必利与多潘立酮治疗功能性消化不良的疗效比较[J]. 中国药物经济学, 2018, 13(1): 72-74.
- [9] Amano T, Ariga H, Kurematsu A, et al. Effect of 5-hydroxytryptamine receptor 4 agonist mosapride on human gastric accommodation[J]. Neurogastroenterol Motil, 2015, 27(9): 1303-1309.
- [10] 聂清伦. 莫沙必利联合黛力新治疗功能性消化不良的疗效[J]. 药品评价, 2018, 15(10): 53-56.
- [11] Bang C S, Kim J H, Baik G H, et al. Mosapride treatment for functional dyspepsia: a meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(1): 28-42.
- [12] 黄博, 崔德军, 任映. 马来酸曲美布汀与多潘立酮治疗老年功能性消化不良的疗效比较[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(13): 3278-3279.
- [13] Yang Y J, Bang C S, Baik G H, et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 83.
- [14] 于惠玲, 鲁素彩, 常颖, 等. 马来酸曲美布汀联合香砂平胃颗粒治疗功能性消化不良的效果及对胃肠激素的影响[J]. 中国综合临床, 2017, 33(8): 690-694.
- [15] Jin M, Mo Y, Ye K, et al. Efficacy of serotonin receptor agonists in the treatment of functional dyspepsia: a meta-analysis [J]. Arch Med Sci, 2019, 15(1): 23-32.

(本文编辑:许媛媛)