

促胃肠动力药的作用机制及临床应用研究进展

石刚, 吴硕东

石刚, 吴硕东, 中国医科大学第二临床医院第一微创胆道外科 辽宁省沈阳市 110004

通讯作者: 吴硕东, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学第二临床医院第一微创胆道外科 tenoutten@yahoo.com.cn

电话: 024-83955058

收稿日期: 2005-11-08

接受日期: 2005-12-17

摘要

促胃肠动力药包括很多种类, 这类药物有着不同的化学结构及作用机制, 对从食管到结肠的胃肠道的不同部位有着不同程度的促动力作用。同时, 这类药物对胆道系统的影响也逐渐受到研究者的关注。这类药物对胃肠道及胆道作用机制的研究包括: 胆碱能机制、肾上腺能机制、抗多巴胺和抗胆碱酯酶机制、神经体液机制等。促胃肠动力药临床上广泛应用于慢性胃炎、反流性食管炎 (GERD)、胃瘫、功能性消化不良 (FD) 等疾病的治疗。

关键词: 促胃肠动力药; 多潘立酮; 西沙必利; 莫沙必利; 替加色罗; 伊托必利

石刚, 吴硕东. 促胃肠动力药的作用机制及临床应用研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(2):189-196

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/189.asp>

0 引言

促胃肠动力药, 包括甲氧氯普胺、多潘立酮、西沙必利、莫沙必利、替加色罗、伊托必利、红霉素等, 广泛应用于临床。该类药物的作用机制还没有完全明确, 尤其对胆囊及Oddi括约肌的作用, 实验结果不尽一致。该类药物对于胆道的作用报道很少, 需进一步研究。现对胃肠动力药的作用机制及临床应用研究进展加以综述。

1 促胃肠动力药的分类

临床上常用的促胃肠动力药有四代。第一代如甲氧氯普胺, 商品名为胃复安、灭吐灵, 是具有胆碱能特征的多巴胺受体拮抗剂。甲氧氯普胺有较多的中枢性副作用, 早期用于治疗上消化道动力障碍如功能性消化不良、胃轻瘫等, 目前已经被二代, 第三代及第四代促动力药所代替, 但由于胃复安有注射剂, 并有止吐作用, 临

床上目前多作为止吐药使用^[1,2]。第二代促动力药是多潘立酮, 商品名为吗丁啉, 为外周多巴胺受体阻滞剂^[3], 临床应用广泛。第三代是西沙必利, 是一种化学结构上取代了烷化苯丙咪唑的甲氢氯普胺。但近年临床发现在西沙必利高敏患者中可出现Q-T间期延长或导致尖端扭转性室性心动过速^[4], 对于其在临床进一步应用, 还有着很大的争议。第四代莫沙必利, 为非选择性5-HT₄受体激动剂, 是新型促胃肠动力药物。安全、有效, 临床正在广泛使用^[5,6]。目前最新的胃肠动力药为替加色罗和伊托必利, 分别为5-HT₄受体部分激动剂^[7,8]和多巴胺受体阻滞剂^[9-11]。另一种促动力药为红霉素, 具有胃动素样的促动力效应^[12,13], 在促胃肠动力方面是研究的热点, 但由于其上腹痛、恶心、呕吐等不良反应明显, 限制了其临床应用。

2 促胃肠动力药的药代动力学

目前该类物质, 推荐给药方式为口服给药。多潘立酮口服吸收迅速, 达血药峰浓度的时间为15-30 min, 与小肠组织有较高的亲和力。在食管、胃、小肠具有较高的浓度, 血浆次之, 脑内几乎没有分布。西沙必利口服后吸收迅速、完全, 1-2 h内达血药峰浓度。半衰期为10 h。其口服生物利用度约40%, 血浆蛋白结合率为97.5%。主要分布于胃和肠组织内。莫沙必利经口服给药, 0.8 h达血药峰浓度, 血浆蛋白结合率99%。主要从胃肠道吸收, 分布以胃肠道、肝、肾局部药物浓度为最高^[4,5]。替加色罗口服给药, 血药峰浓度为1 h, 绝对生物利用度为10%^[14]。伊托必利口服给药, 血药峰浓度时间为30 min, 蛋白结合率为96%, 在胃肌肉层中浓度为血液中药物浓度的二倍^[8,9]。

3 促胃肠动力药对胃肠动力的作用及机制

3.1 促胃肠动力药对胃肠动力的作用 多潘立酮主要作用于胃肠道, 对脑的影响很小。多潘立酮高度亲和力集中在上消化道^[3], 主要作用部位为近端胃肠道^[15]。通过增加胃窦及十二指肠的蠕动

■背景资料

促胃肠动力药是胃肠研究方面的热点。随着消化研究的进展及药物的研发, 新一代的、选择性更高的胃肠动力药不断出现, 对于胃肠动力药的认识也逐渐深入。但是, 目前对于胃肠动力药的研究还没有进行到基因水平及分子水平, 甚至大部分只停留在临床研究。

■同行评价

本文比较系统的综述了促胃肠动力药的作用机制及临床应用研究进展,参考文献引用广泛,论述合理,有一定参考价值.

幅度和频率,胃的收缩和蠕动加强,胃内固体和液体的排空速度加快,还可协调胃窦和十二指肠运动^[3]. 由于不易通过血脑屏障,极少引起锥体外系的不良反应^[15]. 健康志愿者试验表明,口服多潘立酮后,食管下括约肌压力持续上升^[16]. Grande *et al*^[17]认为,溃疡性食管炎患者口服多潘立酮后,食管下段压力增高,而不影响食管体部的运动及食管酸暴露时间. 健康人试验表明,多潘立酮对胃液成分无明显影响.

西沙必利可显著提高食道、胃、小肠及大肠的推进运动,对整个胃肠道包括从食管到肛门括约肌均有促动力作用,能增强生理反应,恢复正常的动力模式,为全胃肠动力药^[18]. 在食道,西沙必利可以增强食道蠕动和下食道括约肌张力,防止胃内容物反流入食道,并改善食道的清除率. 在胃,西沙必利可以增加胃和十二指肠收缩性与胃窦-十二指肠的协调性,可以减少十二指肠胃反流,改善胃和十二指肠的排空. 在小肠及大肠,西沙必利可以加强肠运动,并且促进小肠和大肠的转运^[18]. 西沙必利不增加基础胃酸及五肽胃泌素引起的胃酸分泌,不影响血浆催乳素水平,不影响精神活动及血压,呼吸频率,体温,体重和抗凝血功能. 西沙必利不是抗多巴胺药物,不具备抗呕吐作用. 西沙必利在一定条件下,可延缓心脏再极化,从而引起QT间期延长,导致尖端扭转型室性心动过速^[4,20].

莫沙必利为5-HT₄受体激动剂,是第一个没有D2受体拮抗作用的胃动力药^[4,5]. 可加强并协调胃肠运动,防止食物滞留与反流,增强胃及十二指肠运动^[19]. 对小肠和结肠的作用仍存在争议,一些研究认为莫沙必利能够加强小肠和结肠的运动^[20-23],而另一些研究则认为对小肠及结肠的运动没有影响^[24]. 有研究发现莫沙必利能增强直肠-直肠,直肠-肛管反射^[25,26]. 另有研究发现,莫沙必利显著缩短了荷兰猪结肠转运时间,从而认为,莫沙必利对荷兰猪全结肠均有促动力作用^[19]. 在Parkinson病患者,莫沙必利缩短了全结肠转运时间^[27]. 健康受试者试验表明,莫沙必利强效增强胃肠运动的同时,不影响胃酸分泌. 莫沙必利与中枢神经原突触膜上的多巴胺D₂, A₁, 5-HT₁, 5-HT₂受体无亲和力,因而没有这些受体阻滞所引起的锥体外系综合征. 研究表明,尽管莫沙必利的结构也是与西沙必利相似的苯甲酰胺类,但没有与西沙必利相似的导致尖端扭转型室性心动过速的电生理特征^[28],对心率、血压及心电图均无影响^[29].

Ji *et al*^[30]研究了替加色罗对离体荷兰猪小肠周期运动波的影响,认为替加色罗可引起小肠环行肌的收缩,但对最大收缩幅度没有影响. Tsubouchi *et al*^[31]在狗的在体及离体试验中证明,伊托必利对从胃到结肠的全胃肠道的收缩均有刺激作用. 在荷兰猪及鼠,伊托必利加速了结肠转运.

3.2 促胃肠动力药对胃肠道的作用机制 该类药物的作用机制尚未完全清楚. 多潘立酮主要作用部位是下丘脑以外的第四脑室底部的化学感受器触发区,极少通过血脑屏障. 与D₂受体(dopamine 2 receptor),特别是胃肠道的多巴胺受体亲和力较强,无胆碱能活性,不受阿托品的抑制作用^[32]. D₂受体是动物和人类胃肠道主要的受体亚群. 多巴胺发挥抑制神经递质的作用,阻断了多巴胺对胃肠道平滑肌的抑制作用. 豚鼠的动物试验表明,多潘立酮能阻滞多巴胺诱导的胃松弛,但不能降低胃平滑肌对多巴胺的反应^[32]. Takahashi *et al*^[3]报道,多潘立酮通过松弛肌间神经丛的突触后胆碱能神经元,对多巴胺起抑制作用,从而激发蠕动. Marzio *et al*^[33]研究发现,在人体,多巴胺可能是通过改变肽类激素水平,从而影响消化间期胃肠运动的. 进餐后期给予患者静注多巴胺,血浆胃动素水平显著升高,生长抑素水平没有变化. 进食后胃肠运动特征被打乱,抑制胃窦运动波,增强十二指肠三期复合运动. 多潘立酮能完全阻断多巴胺的这种效应. 有研究者认为,多潘立酮对胃肠的作用主要与胃动素和生长激素水平有关^[34].

西沙必利为非选择性5-HT₄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-HT₄受体,促进ACh的释放,发挥促胃肠动力作用^[10]. 但与大脑突触膜上多巴胺D₂受体, 5-HT₁, 5-HT₂受体无亲和力,因而没有这类受体阻滞所引起的锥体外系的副作用. 在西沙必利高敏患者中可出现Q-T间期延长,或导致尖端扭转型室性心动过速^[4].

莫沙必利为5-HT₄受体激动剂,是第一个没有D2受体拮抗作用的新型胃动力药. 动物实验发现,莫沙必利可以抑制GR113808 (5-HT₄受体的亲和剂) 与5-HT₄受体的特异性结合,结合的抑制作用,莫沙必利弱于西沙必利^[36,15]. 同样在人体试验中,在胃壁肌层及肌间神经丛内,莫沙必利抑制了5-HT₄与^[125]I-SB207710 (5-HT₄选择性特异性放射配基) 位点的结合^[22]. 多种动物试验表明,莫沙必利可以改善由顺铂引起的大鼠

胃排空延迟, 剂量依赖性地增强大鼠的液体或者固体食物的胃排空速度, 改善手术造成的大鼠胃及十二指肠排空延迟。在长期植入张力计的清醒狗中, 促进胃窦和十二指肠运动, 松弛氯化铵甲酰导致的大鼠食管收缩。增强豚鼠回肠电刺激引起的收缩, 高剂量的5-HT₄受体拮抗剂, 如曲匹西龙能拮抗之。大量研究表明, 莫沙必利通过兴奋肌间神经丛的5-HT₄受体, 刺激乙酰胆碱释放, 增强胃及十二指肠运动^[21-23]。Ruth *et al*^[35]在食管胃反流疾病 (GERD) 患者中研究发现, 莫沙必利对于食管肌肉的收缩总数及推进能力, 没有显著作用, 但是能增加食管肌肉单次收缩的时程及波幅, 食管酸度pH<4所占时程也显著缩短。与西沙必利相对比, 对于食管酸度变化及食管运动功能改善, 优于西沙必利。莫沙必利对小肠及结肠运动的作用还存在争议。Ji *et al*^[19]研究发现, 在荷兰猪试验模型中, 莫沙必利显著增高胃壁及小肠肌肉的电刺激收缩波幅, 增加了收缩期波峰的数量及收缩周期的推进速度, 而且这种作用是剂量依赖性的, 莫沙必利也缩短了荷兰猪结肠的转运时间, 结论是莫沙必利对荷兰猪全胃肠道都具有促动力作用。在其他动物实验中, 如离体大鼠结肠, 给予莫沙必利, 不影响阈压力和反射收缩的推进距离, 但是显著提高推进压力, 对远端结肠的静息肌肉张力没有影响。在豚鼠的离体实验中, 结果显示其几乎不影响豚鼠结肠的运动。Inui *et al*^[23]研究表明, 5-HT₄受体在荷兰猪结肠的分布与人类相似, 在植入换能器的清醒荷兰猪结肠运动的实验中, 胃内注入莫沙必利或西沙必利, 结肠运动明显增强。这种增强作用能被5-HT₄受体阻断剂阿托品或GR113808所拮抗; 不能被5-HT₁和5-HT₂受体拮抗剂二甲麦角新碱拮抗; 能被5-HT₃受体阻断剂盐酸恩丹西酮拮抗; 能被快速激肽 NK₁受体拮抗剂CP-99994所拮抗。荷兰猪结肠的离体实验显示, 莫沙必利及西沙必利抑制了选择性放免配基 (¹²⁵I)-SB207710与其的特异结合, 从而证明, 莫沙必利通过作用于荷兰猪的5-HT₄受体加强了结肠运动^[22,23,36]。Shimatani *et al*^[25]研究认为, 莫沙必利是通过5-HT₄受体引起乙酰胆碱释放增多而增强直肠-直肠, 直肠-肛管反射的。Itoh *et al*^[37]在健康志愿者试验中, 单次口服莫沙必利15 mg, 血浆莫沙必利水平在第60 min后达峰值, 然后下降。血浆胃动素水平也在服药60 min后达峰值, 120 min后恢复到基础水平。血浆胃泌素水平在服药60 min后上升, 血浆生长抑素水平没有

明显改变。这些结果表明, 莫沙必利对消化道功能的药理作用可能与人血浆中促动力的活性物质水平密切相关。其作用机制主要是选择性地促进肠肌层神经丛节后乙酰胆碱的释放, 从而增强胃肠的运动。莫沙必利的这种作用不影响黏膜下神经丛, 因此不改变黏膜的分泌, 不影响胃酸分泌。莫沙必利对5-HT₃受体有阻断作用, 其强度与西沙必利相似^[22]。与中枢神经原突触膜上的多巴胺D₂, A₁, 5-HT₁, 5-HT₂受体无亲和力, 因而没有这些受体阻滞所引起的锥体外系综合征。在离体豚鼠右心室乳头肌, 莫沙必利不延长动作电位时程。西沙必利浓度依赖性延长动作电位时程^[38]。

有研究表明, 替加色罗对人重组5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}受体均有亲和力^[39]。Iwanaga *et al*^[40]认为, 伊托必利通过抗多巴胺和抗胆碱脂酶机制对胃动力产生影响。

4 促胃肠动力药对胆道的作用及机制

4.1促胃肠动力药对胆囊及Oddi括约肌的作用
Chen *et al*^[41]通过临床实验, 探讨了多潘立酮对胆汁反流性胃炎患者及正常对照者空腹及餐后胆囊运动的影响及血浆胃动素水平的关系。结果显示, 多潘立酮能增加功能性胆汁反流性胃炎患者的胆囊收缩功能, 这种作用可能不依赖于血浆胆囊收缩素(CCK)和胃动素水平。而在健康对照组, 口服多潘立酮后, 胆囊排出量却显著减少。

西沙必利对胆囊运动的作用, 存在着争议, 有的研究结果是促进作用, 有的研究结果显示抑制作用。Partankar *et al*^[42]通过前瞻性临床试验发现, 在健康对照组给予西沙必利后, 无论空腹容积 (FV) 或餐后胆囊残存容积 (RV) 或排胆量都没有显著改变。在迷走神经切断术后的患者, 排胆量减少, 空腹和餐后胆囊残存容积增高, 与健康组对比, 差异有显著性。给予西沙必利后, 空腹胆囊容积没有显著变化。两组在餐后给予西沙必利后, 排胆量都没有显著变化。无论在迷走神经干切断术还是在健康受试者中, 血浆CCK水平在实验餐后增高, 西沙必利没有明显改变餐后胆囊排空能力及CCK水平。吕宾 *et al*^[43], 以超声法观察西沙必利对人胆囊收缩功能的影响, 结果显示, 单剂量口服西沙必利10 mg后, 30 min可引起正常人空腹胆囊体积明显缩小, 至120 min恢复原来状态, 对于正常人脂餐后胆囊收缩无明显影响, 胆囊结石及息肉患者脂餐后

胆囊残余体积百分率较正常组大,表明胆囊排空低下,经西沙必利短期治疗后,胆囊排空能力增加。但西沙必利对正常人胆囊的收缩功能无影响^[43,44]。Versey *et al*^[18]的随机对照临床实验结果显示,西沙必利对胆囊无促动力作用,空腹及餐后给与西沙必利后胆囊容积均增高。有试验表明,在功能性消化不良的患者中,西沙必利可以促进胆囊排空^[45]。在金黄地鼠胆固醇结石模型实验中,给予西沙必利后,收缩功能减弱的成石胆囊的收缩功能明显恢复。应用西沙必利改善胆囊收缩功能可能减少胆固醇结石的形成^[46]。Nakayama *et al*^[47]研究表明,给予了西沙必利的狗胆囊张力和自主收缩波幅是增强的。其他人体实验也证明了西沙必利诱导的胆囊收缩增强^[33]。Fu *et al*^[48]在胆囊结石患者中的研究结果显示,服药前相对胆囊收缩率 (PRGC) 较低,服用西沙必利后PRGC提高幅度增大。西沙必利恢复和提高了胆囊结石患者的收缩功能。

Nakayama *et al*^[47]在狗的体内实验中,静脉给予不同剂量西沙必利,胆道口括约肌(SO)收缩波幅增加,SO的张力减弱。Baker *et al*^[49]在澳大利亚负鼠实验中证明,各种剂量的西沙必利对SO运动的波幅和频率均产生抑制作用,导致SO松弛,这种抑制作用是剂量依赖性的,在西沙必利剂量和SO活动百分数之间存在负线性量效反应关系。西沙必利对SO基础压力没有影响。西沙必利无论是快速团式注入或是缓慢注入均对SO运动起抑制作用,而不影响SO基础压力。迷走神经切断或给与六羟季胺,二甲麦角新碱等肾上腺及胆碱能阻滞剂条件下,不能改变西沙必利对负鼠SO的作用。应用改良Caroli装置及内窥镜经T管窦道逆行插管进行SO压力测定,给予患者舌下含服西沙必利,进行服药前后SO压力变化的临床对照试验。试验结果表明,给药后SO压力较实验前明显降低,从而证明了西沙必利对人SO运动的抑制作用^[50]。莫沙必利对胆道的作用,至今尚无报道。

Fisher *et al*^[51]通过随机、双盲、交叉对照实验,对健康女性和患有肠易激惹综合征的女性口服马来酸替加色罗后,消化期及消化间期胆囊运动及Oddi括约肌功能状态进行了评估。口服马来酸替加色罗2 wk后,胆囊排胆分数、排胆率、排胆周期、空腹胆囊容积、餐后胆囊容积及胆囊最大排空均没有变化。餐前和餐后60 min血浆CCK水平也没有变化。在餐前45 min至餐后60 min,每间隔15 min测定胆囊体积、胆总

管内径及肝总管内径。结果显示,在胆囊排空的同时,肝总管及胆总管内径没有变化。从而认为,马来酸替加色罗并没有收缩Oddi括约肌,引起胆汁向十二指肠排空受阻,从而增加胆道压力,导致肝总管及胆总管内径增粗。

4.2 促胃肠动力药对胆道的作用机制 促胃肠动力药对胆道的作用机制研究非常少,尚无定论。目前存在各种争议,主要有受体机制、胆碱能机制、非胆碱能、非肾上腺素能机制等。

4.2.1 促胃肠动力药对胆囊的作用机制 多潘立酮对于正常人的胆囊排空减低的作用,可能是通过抑制SO的收缩而实现的,而不依赖于胃动素^[45]。

胆囊壁上已经确认存在乙酰胆碱受体,介导胆囊收缩。西沙必利可能直接作用于存在于迷走神经或胆囊壁上的胆碱能受体,从而引起胆囊收缩,也可能间接通过抑制SO运动,降低SO压力,从而增强胆囊排空^[52]。西沙必利能够促进胃排空,可能通过餐后胆囊收缩的肠期因素胆囊收缩素CCK发挥作用,从而促进胆囊收缩。西沙必利可以促进胆囊的再充盈,从而胆囊收缩活动加强。Partankar *et al*^[42]通过对正常人和迷走神经切断术后患者服用西沙必利后对胆囊排空作用的临床研究分析表明,迷走神经切断术后的患者,排胆量减少,空腹和餐后胆囊残存容积均增高,而健康对照组空腹胆囊容积 (FV) 及餐后胆囊残存容积 (RV) 或排胆量都没有显著改变。西沙必利可能通过迷走神经维持空腹胆囊张力及调节CCK水平诱导的胆囊运动,提示西沙必利可能通过胆碱能机制对胆囊起作用。西沙必利可能间接通过肠肌间神经元释放乙酰胆碱。

4.2.2 促胃肠动力药对SO的作用机制 Baker *et al*^[49]实验表明,西沙必利抑制了Oddi括约肌的运动。他们认为切断迷走神经,没有改变西沙必利对负鼠SO运动的影响,西沙必利对SO作用,可能不是中枢神经系统通过迷走神经调节;在河豚毒素存在条件下,西沙必利对SO的抑制反应被阻断,提示可能有神经递质调节机制;六羟季胺没有改变SO对西沙必利的反应,提示可能有神经节后机制;二甲麦角新碱没有改变西沙必利诱导的SO松弛,排除了5HT₁及5HT₂诱导的5HT调节机制。肾上腺素能及胆碱能阻滞剂不影响西沙必利对SO的作用,提示西沙必利对SO运动的抑制作用可能是通过非胆碱能,非肾上腺素能(NANC)神经元调节的^[6]。研究结果提示,西沙必利对负鼠SO的效应,与8肽CCK对人SO的作用

相似, 西沙必利可能对人SO运动产生抑制作用, 从而松弛SO^[6]. 这在经T管SO压力测定中也得到了证实^[50].

5 其他促胃肠动力药对胃肠动力及胆道动力的作用及机制

甲氧氯普胺可作用于胃肠道和中枢神经系统, 兼有促动力和止吐的功效^[1,2]. 可增加食管下端括约肌的张力, 使其压力增加, 防止胃内容物反流至食管, 还可增加食管和胃的蠕动, 促进胃的排空. 红霉素在胃和十二指肠部位有明显的促动力效应, 但对食管和远端小肠、大肠无明显促动力作用^[54]. 由于其导致强烈的胃窦、十二指肠收缩, 产生明显不良反应如上腹痛、恶心、呕吐等, 这些副作用限制了其临床应用. 作为促动力药使用时, 主要是当胃轻瘫用西沙比利、吗丁啉或胃复安治疗无效或不能耐受时才采用. 在兔的动物试验中, 红霉素对消化间期胆囊有兴奋作用^[53]. 也有研究者认为, 红霉素对离体胆囊的收缩的直接作用是抑制的^[54,55]. 红霉素可提高空腹及餐后胆囊的排空, 降低胃大部切除术后患者的上消化道症状^[12,13]. 经内镜测压证明, 红霉素可降低Oddi基础压力, 减慢Oddi节律收缩频率^[56].

6 促胃肠动力药的临床应用

6.1 慢性胃炎 在有上消化道症状的慢性胃炎患者中, 莫沙必利与西沙必利的疗效没有显著性差异, 上腹部饱胀感和上腹部重压感等主要症状显效和有效的累积百分比分别为74.8%和75%. 435例的随机双盲对照临床试验结果表明, 莫沙必利对患者烧心症状改善为74%, 恶心呕吐等症状改善率为77%. 伊托必利对非溃疡型消化不良或慢性胃炎患者有良好的治疗效果及耐受性, 对心电图QT间期、血生化指标及肝肾功能均无影响^[57,58].

6.2 反流性食管炎(GERD) 在随机, 双盲, 交叉安慰剂对照试验中, 莫沙必利对GERD治疗的效果显著优于安慰剂, 症状的改善率达80%以上. 莫沙必利能治愈或减轻内镜下食管炎程度, 改善反流屏障, 增强食道清除力, 加快胃排空, 减少胃食管返流. 莫沙必利是治疗反流性食管炎的一种比较合理的方法^[59]. 莫沙必利能够增强食管体部的蠕动收缩, 增加下食管括约肌压力, 加速胃排空, 因而可以减轻食管返流, 治愈反流性食管炎. 研究表明, 在用莫沙必利而无抑酸药的情况下, 其疗效与抑酸药奥美拉唑具有可比

性, 进一步说明了莫沙必利对反流性食管炎的疗效^[35]. 实验证明, 莫沙必利与西沙必利的疗效没有显著性差异. 多潘力酮对腐蚀性返流性食管炎的食管运动并不能迅速起效^[15]. 伊托必利100 mg tid po对GERD的治疗也是安全有效的^[60]. Pritchard *et al* ^[61]认为, 对于1个月到11岁的儿童GERD患者, 多潘立酮没有确切的治疗效果.

6.3 胃瘫 促胃肠动力药用于胃轻瘫综合征, 或上消化道不适, 也可用于由神经损伤、神经性食欲缺乏、迷走神经切断术或部分胃切除引起的胃轻瘫或糖尿病胃瘫^[4,5,13,62]. 临床试验表明, 用胃排空评估胃运动功能, 口服莫沙必利4 wk后, 患者胃排空延迟率从治疗前69%降低到52%, 胃排空显著改善^[45].

6.4 功能性消化不良(FD) 对于FD, 病因尚不清楚, 但部分研究显示, 其胃动力减弱, 胆囊排空功能下降, 口服西沙必利后, 胆囊排空功能改善, Marzio *et al* ^[45]的双盲对照实验结果证明, 胆囊排空低下而胃排空正常的FD患者口服西沙必利后, 胆囊排空功能明显改善. 莫沙必利与多潘立酮对比, 以标准试餐加X线钡条检查作为评价胃排空的试验手段, 莫沙必利在治疗2 wk和4 wk后, 对于改善早饱症状的总有效率分别为90%和100%, 略优于多潘立酮组, 对于改善上腹胀症状的总有效率分别为95%和95%与多潘立酮组在统计学上均无明显差异, 是安全有效的^[63,64]. 有人将法莫替丁、莫沙必利联合应用治疗功能性消化不良, 效果更明显^[65]. 莫沙必利显著改善了功能性消化不良患者的症状及生存质量^[66].

6.5 肠易激惹综合征(IRS) Fried *et al* ^[67]通过临床试验证明, 应用替加色罗治疗Rome II型的非腹泻型IRS患者, 是安全、有效、具有良好耐受性的. 替加色罗可以缓解IRS患者腹痛、不适、腹部饱胀、便秘等症状^[68-70]. Kellow *et al* ^[71]也证明, 对于亚太地区的IRS患者, 替加色罗6 mg, Bid, po是安全、有效的. 替加色罗在12 mo常规剂量治疗是安全的, 没有引起血生化及心电图的改变.

6.6 老年功能性便秘 老年功能性便秘多为动力性便秘, 临床试验, 以结肠转运时间、排便费力、粪便干结、排便不尽感、排便量及排便次数为疗效评价标准, 结果显示, 莫沙必利治疗老年功能性便秘有效率达88.46%, 全结肠及节段结肠转运时间明显缩短^[72]. 莫沙必利对于Parkinson病患者的便秘症状也有明显改善^[27].

6.7 假性肠梗阻 促胃肠动力药可改善蠕动不足

和胃肠内容物滞留,是安全有效的。

6.8 新生儿喂养困难 新生儿喂养困难是由不同疾病引起的以新生儿喂养困难为临床特征的临床综合征,与红霉素联合应用,治疗有效,临床未见明显副作用^[73]。

另外对于采取体位和饮食措施仍不能控制的幼儿慢性、过多性反胃及呕吐也可试用本类药物进行治疗。

总之,促胃肠动力药物临床应用广泛,对于其作用机制的进一步研究,有助于临床的合理用药。尤其该类对于胆囊及SO作用的研究,更是对临床有实际的指导意义。

7 参考文献

- Ozucelik DN, Karaca MA, Sivri B. Effectiveness of pre-emptive metoclopramide infusion in alleviating pain, discomfort and nausea associated with nasogastric tube insertion: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1422-1427
- 陈绍洋, 朱萧玲, 胡胜, 张英民, 王强, 马素美, 熊利泽. 不同止吐药预防术后PCA恶心呕吐的临床观察. *临床麻醉学杂志* 2001; 17: 251-252
- Takahashi T, Kurosawa S, Wiley JW, Owyang C. Mechanism for the gastrokinetic action of domperidone. *In vitro* studies in guinea pigs. *Gastroenterology* 1991; 101: 703-710
- Thurmann PA. Adverse drugs reactions: diagnosis and assessment. *Pathologie* 2005; 8: 102-103
- Yoshida N. Pharmacological effects of the gastroprokinetic agent mosapride citrate. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1999; 113: 299-307
- 王振华. 新型消化道动力药-莫沙必利(贝络纳). *中国新药与临床杂志* 2000; 19: 11-12
- Scott LJ, Perry CM. Tegaserod. *Drugs* 1999; 58: 491-496
- Degen L, Matzinger D, Merz M, Appel-Dingemanse S, Osborne S, Luchinger S, Bertold R, Maecke H, Beglinger C. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1745-1751
- 许大波, 柯美云. 新型促胃肠动力药物伊托必利. *中国新药杂志* 2002; 11: 437-439
- 丁海英, 高春环, 许凯. 新型胃肠双动力药物-伊托必利. *中国医院药学杂志* 2004; 24: 103-105
- Tsubouchi T, Saito T, Mizutani F, Yamauchi T, Iwanaga Y. Stimulatory action of itopride hydrochloride on colonic motor activity *in vitro* and *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 787-793
- Catnach SM, Fairclough PD. Erythromycin and the gut. *Gut* 1992; 33: 397-401
- Portincasa P, Altomare DF, Moschetta A, Baldassarre G, Di Ciaula A, Venneman NG, Rinaldi M, Vendemiale G, Memeo V, vanBerge-Henegouwen GP, Palasciano G. The effect of acute oral erythromycin on gallbladder motility and on upper gastrointestinal symptoms in gastrectomized patients with and without gallstones: a randomized, placebo-controlled ultrasonographic study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3444-3451
- 许伟华. 替加色罗与功能性胃肠病. *世界临床药物* 2004; 25: 404-406
- Bradette M, Pare P, Douville P, Morin A. Visceral perception in health and functional dyspepsia. Crossover study of gastric distension with placebo and domperidone. *Dig Dis* 1991; 36: 52-58
- Mastai R, Grande L, Bosch J, Bruix J, Rigau J, Kravetz D, Navasa M, Pera C, Rodes J. Effects of metoclopramide and domperidone on azygos venous blood flow in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 1986; 6: 1244-1247
- Grande L, Lacima G, Ros E, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Visa J, Pera C. Lack of effect of metoclopramide and domperidone on esophageal peristalsis and esophageal acid clearance in reflux esophagitis. A randomized, double-blind study. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 583-588
- Veysey MJ, Malcolm P, Mallet AI, Jenkins PJ, Besser GM, Murphy GM, Dowling RH. Effects of cisapride on gallbladder emptying, intestinal transit, and serum deoxycholate: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2001; 49: 828-834
- Ji SW, Park HJ, Cho JS, Lim JH, Lee SI. Investigation into the effects of mosapride on motility of Guinea pig stomach, ileum, and colon. *Yonsei Med J* 2003; 44: 653-664
- Makimoto N, Sakurai-Yamashita Y, Furuichi A, Kawakami S, Enjoji A, Kanematsu T, Taniyama K. *In vivo* assessment of acceleration of motor activity associated with acetylcholine release via 5-hydroxytryptamine₄ receptor in dog intestine. *Jpn J Pharmacol* 2002; 90: 28-35
- Sasaki N, Okamura K, Yamada H. Effects of mosapride, a 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonist, on electrical activity of the small intestine and cecum in horses. *Am J Vet Res* 2005; 66: 1321-1323
- Sakurai, Yamashita Y, Takada K, Takemura K, Yamashita K, Enjoji A, Kanematsu T, Taniyama K. Ability of mosapride to bind to 5-HT₄ receptor in the human stomach. *Jpn J Pharmacol* 1999; 79: 493-496
- Inui A, Yoshikawa T, Nagai R, Yoshida N, Ito T. Effects of mosapride citrate, a 5-HT₄ receptor agonist, on colonic motility in conscious guinea pigs. *Jpn J Pharmacol* 2002; 90: 313-320
- Tsubouchi T, Saito T, Mizutani F, Yamauchi T, Iwanaga Y. Stimulatory action of itopride hydrochloride on colonic motor activity *in vitro* and *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 787-793
- Shimatani H, Kojima Y, Kadowaki M, Nakagawa T, Fujii H, Nakajima Y, Takaki M. A 5-HT₄ agonist mosapride enhances rectorectal and rectoanal reflexes in guinea pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G389-G395
- Kojima Y, Nakagawa T, Katsui R, Fujii H, Nakajima Y, Takaki M. A 5-HT₄ agonist, mosapride, enhances intrinsic rectorectal and rectoanal reflexes after removal of extrinsic nerves in guinea pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G351-G360
- Liu Z, Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Asahina M, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Hattori T. Mosapride citrate, a novel 5-HT₄ agonist and partial 5-HT₃ antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Mov Disord* 2005; 20: 680-686
- Katoh T, Saitoh H, Ohno N, Tateno M, Nakamura T, Dendo I, Kobayashi S, Nagasawa K. Drug Interaction between mosapride and erythromycin without

- electrocardiographic changes. *Jpn Heart J* 2003; 44: 225-234
- 29 Endo J, Nomura M, Morishita S, Uemura N, Inoue S, Kishi S, Kawaguchi R, Iga A, Ito S, Nakaya Y. Influence of mosapride citrate on gastric motility and autonomic nervous function: evaluation by spectral analyses of heart rate and blood pressure variabilities and by electrogastrography. *J Gastroenterol* 2002; 37: 888-895
- 30 Ji SW, Park H, Chung JP, Lee SI, Lee YH. Effects of tegaserod on ileal peristalsis of guinea pig *in vitro*. *J Pharmacol Sci* 2004; 94: 144-152
- 31 Tsubouchi T, Saito T, Mizutani F, Yamauchi T, Iwanaga Y. Stimulatory action of itopride hydrochloride on colonic motor activity *in vitro* and *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 787-793
- 32 Marzio L, Neri M, Pieramico O, Delle Donne M, Peeters TL, Cucurullo F. Dopamine interrupts gastrointestinal fed motility pattern in humans. Effect on motilin and somatostatin blood levels. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 327-332
- 33 Marzio L, DiGiammarco AM, Capone F, Neri M, Mezzetti A, Capozzi C, Cucurullo F. Effect of cisapride on human fasting gallbladder volume: a real-time ultrasonographic study. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 29: 631-633
- 34 Itoh H, Katagiri F, Ikawa K, Takeyama M. Effects of domperidone on human plasma levels of motilin, somatostatin, gastrin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 1752-1756
- 35 Ruth M, Finizia C, Cange L, Lundell L. The effect of mosapride on oesophageal motor function and acid reflux in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1115-1121
- 36 Yoshikawa T, Yoshida N, Mine Y, Hosoki K. Affinity of Mosapride Citrate, a new gastroprokinetic agent, for 5-HT₄ receptors in guinea pig ileum. *Jpn J Pharmacol* 1998; 77: 53-59
- 37 Itoh H, Nagano T, Takeyama M. Effects of mosapride citrate on human plasma levels of motilin, gastrin, somatostatin and secretin. *Biol. Pharm. Bull* 2001; 24: 1072-1075
- 38 Makimoto N, Sakurai-Yamashita Y, Furuichi A, Kawakami S, Enjoji A, Kanematsu T, Taniyam K. In vivo assessment of acceleration of motor activity associated with acetylcholine release via 5-hydroxytryptamine₄ receptor in dog intestine. *Jpn J Pharmacol* 2002; 90: 28-35
- 39 Beattie DT, Smith JA, Marquess D, Vickery RG, Armstrong SR, Pulido-Rios T, McCullough JL, Sandlund C, Richardson C, Mai N, Humphrey PP. The 5-HT₄ receptor agonist tegaserod is a potent 5-HT_{2B} receptor antagonist *in vitro* and *in vivo*. *Br J Pharmacol* 2004; 143: 549-560
- 40 Iwanaga Y, Miyashita N, Saito T, Morikawa K, Itoh Z. Gastroprokinetic effect of a new benzamide derivative itopride and its action mechanisms in conscious dogs. *Jpn J Pharmacol* 1996; 71: 129-137
- 41 Chen SZ, Zhang KT, Chen XC, Liu W, Wang JM. Effect of domperidone on improving gallbladder emptying in patients with bile reflux gastritis. *J Fourth Mil Med Univ* 2001; 22: 167-168
- 42 Patankar R, Ozmen MM, Sanderson A, Johnson CD. Effect of cisapride on gallbladder emptying and plasma CCK in normal and vagotomized human subjects. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 543-548
- 43 吕宾, 包海标, 汤富刚, 项柏康. 西沙必利对胆囊收缩功能的影响. *中华消化杂志* 2000; 20: 65-66
- 44 张霞, 唐承薇, 钟晓明. 西沙必利对健康志愿者胆囊排空的作用. *重庆医科大学学报* 2001; 26: 179-180
- 45 Marzio L, DiFelice F, Laico MG, Imbimbo B, Lapenna D, Cucurullo F. Gallbladder hypokinesia and normal gastric emptying of liquids in patients with dyspeptic symptoms. A double-blind placebo-controlled clinical trial with cisapride. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 262-267
- 46 Xu QW, Shaffer EA. Cisapride improves gallbladder contractility and bile lipid composition in an animal model of gallstone disease. *Gastroenterology* 1993; 105: 1184-1191
- 47 Nakayama S, Neya T, Yamasato T, Takaki M, Itano N. Effects of cisapride on the motility of the digestive tract in dogs and guinea pigs. *Nippon Heikatsukin Gakkai Zasshi* 1985; 21: 1-9
- 48 Fu XB, Jia JW, Miao LI. A clinical study on the effect of cisapride on improving gallbladder contraction function in patients with gallbladder stone. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1997; 2: 89-91
- 49 Baker RA, Saccone GT, Toouli J. Cisapride inhibits motility of the sphincter of oddi in the Australian possum. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 711-715
- 50 金俊哲, 吴硕东, 张振海, 孔静, 张强, 王伟. 经胆道镜测压观察硝酸甘油和西沙必利对Oddi括约肌作用的临床研究. *中国新医药* 2004; 13: 35-37
- 51 Fisher RS, Thistle J, Lembo A, Novick J, O'Kane P, Chey WD, Beglinger C, Rueegg P, Shi V, Dogra A, Luo D, Earnest DL. Tegaserod does not alter fasting or meal-induced biliary tract motility. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1342-1349
- 52 Von Kiedrowski R, Huijghebaert S, Raedsch R. Mechanisms of cisapride affecting gallbladder motility. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 939-944
- 53 Liu CY, Liu JZ, Li ZY. Effects of erythromycin on the motility of gallbladder in the interdigestive period in rabbits. *Basic Medical Sciences and Clinics* 2000; 20: 336-339
- 54 Nissan A, Mashriki Y, Zhang JM, Haskell Y, Freund HR, Hanani M. Direct Inhibitory Effect of Erythromycin on the Gallbladder Muscle. *J Gastrointest Surg* 1997; 1: 331-336
- 55 Nissan A, Freund HR, Hanani M. Direct inhibitory effect of erythromycin on human alimentary tract smooth muscle. *Am J Surg* 2002; 183: 413-418
- 56 Wehrmann T, Pfeltzer C, Caspary WF. Effect of erythromycin on human biliary motility. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 421-426
- 57 Shenoy KT, Veenasree, Leena KB. Efficacy and tolerability of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia. *J Indian Med Assoc* 2003; 101: 387-388
- 58 Sawant P, Das HS, Desai N, Kalokhe S, Patil S. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 626-628
- 59 王海勇, 俞杏萍, 郁敏敏, 刑国平. 莫沙必利治疗返流性食管炎的近期疗效. *中国新药与临床杂志* 2002; 21: 604-605
- 60 Kim YS, Kim TH, Choi CS, Shon YW, Kim SW, Seo GS, Nah YH, Choi MG, Choi SC. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pi-

- lot study. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4210-4214
- 61 Pritchard DS, Baber N, Stephenson T. Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 725-729
 - 62 Cai ZH, Wan TM, Xiao B. Curative effect in 48 patients with diabetics gastroparesis treated with mosapride citrate tablet. *Zhongxiyi Jiehe Xiaohua Zazhi* 2002; 10: 33-34
 - 63 Da SP, Zhao XY, Li YB, Su HY, Deng JY. RCT on the therapeutical effect of mosapride citrate in functional dyspepsia. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae* 2001; 23: 593-595
 - 64 许健明, 胡乃中, 谢惠君, 陈熙. 枸橼酸莫沙必利片治疗功能性消化不良的随机对照双盲临床试验评价. *基础医学与临床* 2001; 21: 54-55
 - 65 Otake M, Jin M, Odashima M, Matsuhashi T, Wada I, Horikawa Y, Komatsu K, Ohba R, Oyake J, Hatakeyama N, Watanabe S. New strategy of therapy for functional dyspepsia using famotidine, mosapride and amitriptyline. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 42-46
 - 66 Cho YK, Choi MG, Kim SH, Lee IS, Kim SW, Chung IS, Lee SY, Choi SC, Seol SY. The effect of mosapride on quality of life in functional dyspepsia. *Korean J Gastroenterol* 2004; 43: 160-167
 - 67 Fried M, Beglinger C, Bobalj NG, Minor N, Coello N, Michetti P. Tegaserod is safe, well tolerated and effective in the treatment of patients with non-diarrhoea irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 421-427
 - 68 Lacy BE, Yu S. Tegaserod: a new 5-HT₄ agonist. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 27-33
 - 69 Schikowski A, Thewissen M, Mathis C, Ross HG, Enck P. Serotonin type-4 receptors modulate the sensitivity of intramural mechanoreceptive afferents of the cat rectum. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 221-227
 - 70 Corsetti M, Tack J. Tegaserod: a new 5-HT₄ agonist in the treatment of irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 1211-1218
 - 71 Kellow J, Lee OY, Chang FY, Thongsawat S, Mazlam MZ, Yuen H, Gwee KA, Bak YT, Jones J, Wagner A. An Asia-Pacific, double blind, placebo controlled, randomised study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 671-676
 - 72 郭宏智. 莫沙必利治疗老年功能性便秘的临床观察. *江苏大学学报* 2002; 12: 664-664
 - 73 Liu Y, Liu M, Liu YF, Li XR, Shi J, Chen YL, Tan YM. The study of erythromycin combined with domperidone in the treatment of neonatal feeding intolerance. *Guangxi Medical Journal* 2002; 24: 628-629

电编 张勇 编辑 管鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006 年版权归世界胃肠病学杂志社

•消息•

我国科技论文总数连续三年世界第五

本刊讯 2004年度中国科技论文统计结果于2005-12-06在北京揭晓,与上一年度相比,我国科技论文SCI论文数增长15.2%,论文被引用篇数和次数分别增长4.4%和4.3%。更可喜的是,在过去十年间,我国论文被引用数已排在世界第14位,与上一年同一数据相比,位次提高了4位。

据介绍,2004年度《科学引文索引》(SCI)、《工程索引》(EI)和《科学技术会议录索引》(ISTP)共收录我国作者的论文111356篇,比上年增加93352篇,增长率为19.3%。我国科技论文占世界论文总数的6.3%,较上年增加1.2%,连续3年保持在世界第5位,前4位国家是美国、日本、英国和德国。根据生物医学专家的建议,今年在统计中新增加了美国《医学索引》(MEDLINE)检索系统,该系统是当今较权威的生物医学文献检索系统,我国大陆75种期刊被收录其中。

2004年度我国国内论文最多的学科仍是临床医学,基础医学名列第六。国内被引用次数最多的学科也是临床医学,基础医学名列第五。国际被引用论文篇数,基础医学与临床医学名列第八和第九。由于综合大学并校,高校论文产出前20位排名榜中已不见了医学院校,但在MEDLINE收录的高等院校排名中,仍可看到医学科技论文对综合大学论文排名的贡献。2004年排在SCI收录论文数第一的医疗机构是北京大学第一医院,解放军总医院在国内论文被引用次数、国内论文数和国际国内论文总数三个统计项目中,均名列医疗机构第一。

在同时公布的第四届中国百种杰出学术期刊中,22种医药卫生类期刊榜上有名。[摘自《健康报(记者张荔子)》]。