

# 曲美布汀联合多潘立酮治疗DGP引起的胃轻瘫的临床效果

邱璇, 林梅, 张雨

**背景资料**  
糖尿病胃轻瘫 (diabetic gastroparesis, DGP) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 引起的慢性消化系并发症, 临床主要表现为恶心、呕吐以及餐后饱胀等, 严重影响患者生活质量。DGP 临床发病率较高, 发病机制尚未有明确研究结果, 也缺乏治疗的特效药物, 临床治疗以饮食控制、药物治疗等综合治疗为主。

邱璇, 林梅, 张雨, 武汉市普爱医院内分泌科 湖北省武汉市 430000  
邱璇, 住院医师, 主要从事糖尿病的研究。  
作者贡献分布: 本文主要由邱璇、林梅及张雨共同写作完成。  
通讯作者: 林梅, 副主任医师, 430000, 湖北省武汉市解放大道 76 号古田三路, 武汉市普爱医院内分泌科。  
qjuxuan921@163.com  
电话: 027-68831364  
收稿日期: 2014-08-07 修回日期: 2014-08-22  
接受日期: 2014-09-03 在线出版日期: 2014-10-18

## Trimebutine maleate combined with domperidone for treatment of diabetic gastroparesis

Xuan Qiu, Mei Lin, Yu Zhang

Xuan Qiu, Mei Lin, Yu Zhang, Department of Endocrinology, Puai Hospital of Wuhan, Wuhan 430000, Hubei Province, China  
Correspondence to: Mei Lin, Associate Chief Physician, Department of Endocrinology, Puai Hospital of Wuhan, Gutiansanlu, 76 Jiefangdadao, Wuhan 430000, Hubei Province, China. qjuxuan921@163.com  
Received: 2014-08-07 Revised: 2014-08-22  
Accepted: 2014-09-03 Published online: 2014-10-18

## Abstract

**AIM:** To assess the clinical effects of trimebutine maleate combined with domperidone in the treatment of diabetic gastroparesis (DGP).

**METHODS:** Eighty-six patients with DGP were randomly divided into either an experiment group or a control group. The experiment group was treated with trimebutine maleate combined with domperidone, and the control group was treated with domperidone alone. The clinical effects, gastric emptying half-time (GET1/2), adverse reactions, and relapse were compared for the two groups.

**RESULTS:** The total effective rate for the experiment group was significantly higher than that for the control group (93.02% vs 74.42%,  $P < 0.05$ ). The GET1/2 post-treatment for the two groups was significantly lower than that prior-treatment (124.49 min  $\pm$  23.05 min vs 225.62 min

$\pm$  21.88 min, 199.46 min  $\pm$  23.49 min vs 222.62 min  $\pm$  19.08 min,  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the rate of adverse reactions for the two groups (0.00% vs 4.65%,  $P > 0.05$ ). The rate of relapse at 2 mo for the experiment group was lower than that for the control group (13.95% vs 51.16%,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Trimebutine maleate combined with domperidone can improve clinical symptoms and GET1/2 in patients with DGP.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Trimebutine maleate; Domperidone; Diabetic gastroparesis; GET1/2

Qiu X, Lin M, Zhang Y. Trimebutine maleate combined with domperidone for treatment of diabetic gastroparesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(29): 4478-4481  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4478.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i29.4478>

## 摘要

**目的:** 探讨曲美布汀联合多潘立酮治疗糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)的临床疗效。

**方法:** 按照随机数字表法将武汉市普爱医院收治的86例DGP患者均分为实验组和对照组, 实验组给予曲美布汀联合多潘立酮治疗, 对照组仅给予多潘立酮治疗, 比较两组患者疗程结束后临床疗效、治疗前后胃固体半排空时间(gastric solid half emptying time, GET1/2)、不良反应发生情况以及随访2 mo复发情况。

**结果:** 实验组患者治疗总有效率显著高于对照组(93.02% vs 74.42%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者治疗后GET1/2均显著下降, 与治疗前比较, (124.49 min  $\pm$  23.05 min vs 225.62 min  $\pm$  21.88 min, 199.46 min  $\pm$  23.49 min vs 222.62 min  $\pm$  19.08 min), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 实验组患者治疗后

**同行评议者**  
张庆瑜, 教授, 主任医师, 天津医科大学总医院科研处

GET1/2显著低于对照组( $124.49 \text{ min} \pm 23.05 \text{ min}$  vs  $199.46 \text{ min} \pm 23.49 \text{ min}$ ), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者用药后不良反应发生率比较( $0.00\%$  vs  $4.65\%$ ), 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 实验组患者随访2 mo复发率显著低于对照组( $13.95\%$  vs  $51.16\%$ ), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ).

**结论:** 曲美布汀联合多潘立酮治疗可有效改善DGP患者临床症状及GET1/2, 临床疗效显著, 应用和推广价值较高.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 曲美布汀; 多潘立酮; 糖尿病胃轻瘫; 胃固体半排空时间

**核心提示:** 本研究结果显示, 马来酸曲美布汀与多潘立酮联用和显著增强治疗效果, 总有效率显著高于单用多潘立酮组, 胃固体半排空时间下降幅度也显著高于单用多潘立酮组, 随访2 mo复发率也显著低于单用多潘立酮组, 且无1例不良反应患者. 提示马来酸曲美布汀与多潘立酮联用有相互协同的作用, 可有效提高治疗效果, 降低复发率, 减轻不良反应.

邱璇, 林梅, 张雨. 曲美布汀联合多潘立酮治疗DGP引起的胃轻瘫的临床效果. 世界华人消化杂志 2014; 22(29): 4478-4481  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4478.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i29.4478>

## 0 引言

糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)引起的慢性消化系统并发症, 临床主要表现为恶心、呕吐以及餐后饱胀等, 严重影响患者生活质量<sup>[1]</sup>. DGP临床发病率较高, 发病机制尚未有明确研究结果, 也缺乏治疗的特效药物, 临床治疗以饮食控制、药物治疗等综合治疗为主<sup>[2]</sup>. 武汉市普爱医院采用曲美布汀联合多潘立酮治疗DGP, 取得了较为满意的临床效果, 现对其临床疗效及不良反应进行分析, 报道如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2013-05/2014-05武汉市普爱医院收治的86例DGP患者作为研究对象. 所有患者均符合《内科疾病诊断标准(第二版)》<sup>[3]</sup>中DGP相关诊断标准. 经胃镜、计算机断层扫描(computed tomography, CT)或超声检查证实无消化

系恶性肿瘤或消化性溃疡以及肝胆胰等系统疾病. 排除入选前4 wk内应用其他药物治疗者, 合并严重心脑血管、呼吸系统疾病或严重脏器功能不全者, 有腹部手术史者以及对本研究中药物过敏者. 按照双盲法随机将86例患者均分为实验组和对照组, 每组43例, 实验组男性患者23例, 女性患者20例, 患者年龄为30-72岁, 平均年龄为 $57.62 \text{岁} \pm 10.06 \text{岁}$ , 平均病程为 $8.11 \text{年} \pm 1.26 \text{年}$ ; 对照组男性患者24例, 女性患者19例, 患者年龄为30-72岁, 平均年龄为 $58.08 \text{岁} \pm 11.05 \text{岁}$ , 平均病程为 $8.27 \text{年} \pm 1.18 \text{年}$ . 两组患者在性别、年龄、病程等上差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性. 本研究经武汉市普爱医院伦理委员会审核通过, 签署知情同意书. 马来酸曲美布汀片(商品名: 舒丽启能,  $0.1 \text{ g} \times 20 \text{片}$ ), 天津田边制药有限公司, 国药准字: H20030290; 多潘立酮片(商品名: 吗丁啉,  $10 \text{ mg} \times 45 \text{片}$ ), 西安杨森制药有限公司, 国药准字: H10910003.

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 两组患者均控制饮食并给予降糖药或胰岛素控制血糖, 血糖控制良好标准: 空腹血糖 $\leq 8 \text{ mmol/L}$ , 餐后2 h血糖 $\leq 10 \text{ mmol/L}$ , 糖化血红蛋白 $\leq 7.0\%$ <sup>[4]</sup>. 实验组给予曲美布汀联合多潘立酮治疗, 马来酸曲美布汀片口服,  $0.2 \text{ g/次}$ , 3次/d, 多潘立酮片口服,  $10 \text{ mg/次}$ , 3次/d, 分别于三餐前30 min服用, 连续治疗1 mo<sup>[5]</sup>. 对照组患者仅给予多潘立酮治疗, 用药剂量和方法与实验组相同, 连续治疗1 mo.

**1.2.2 胃固体半排空时间检测:** 以患者清晨空腹状态呼气作为 $^{13}\text{C}$ 丰度基线, 摄入标有 $^{13}\text{C}$ 辛酸的固体标准试餐后2 h内每隔15 min, 第3-4小时内, 每隔30 min采集患者呼气标本各100 mL, 使用选择性同位素红外线能谱仪计算患者胃固体半排空时间(gastric solid half emptying time, GET1/2)<sup>[6]</sup>.

**1.2.3 观察指标:** 比较两组患者疗程结束后临床疗效、治疗前后GET1/2、不良反应发生情况以及随访2 mo复发情况. GET1/2测定: 患者服用标有 $^{13}\text{C}$ 辛酸的固体标准试餐后, 使用选择性同位素红外线能谱仪对患者GET1/2进行计算. 症状评分标准: 将患者上腹痛、上腹不适、腹胀、早饱、恶心、呕吐、嗝气、食欲下降等主要临床症状按照无、轻、中、重4级进行评分, 无症状记作0分; 有轻微症状记作1分; 有明显症状但可耐受, 不影响正常工作和生活记作2分; 症状明显, 频繁或持续出现, 影响正常工作和生活记

**研发前沿**  
采取及时有效的治疗措施对DM患者的临床治疗具有重要意义. 由于DM发病机制复杂, 目前尚无根治方法, 因此对于DGP仍采取在积极控制血糖等综合基础治疗上给予促胃动力药或止吐药为主的并发症治疗方案.

**应用要点**  
曲美布汀联合多潘立酮治疗可有效改善DGP患者临床症状及胃固体半排空时间, 临床疗效显著, 应用和推广价值较高, 可作为治疗DGP的优选方案。

表 1 两组患者临床疗效比较 ( $n = 43$ ,  $n(\%)$ )

分组	显效	有效	无效	总有效
实验组	30(69.77)	10(23.26)	3(6.98) <sup>a</sup>	40(93.02) <sup>a</sup>
对照组	25(58.14)	7(16.28)	11(25.58)	32(74.42)

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。

表 2 两组患者治疗前后GET1/2变化情况比较 ( $n = 43$ , mean  $\pm$  SD, min)

分组	治疗前	治疗后
实验组	225.62 $\pm$ 21.88	124.49 $\pm$ 23.05 <sup>ac</sup>
对照组	222.62 $\pm$ 19.08	199.46 $\pm$ 23.49 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 同组治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。

作3分, 上述8项症状总分为症状评分<sup>[7]</sup>。疗效评价标准: 显效: 症状评分下降 $>70\%$ ; 有效: 症状评分下降 $30\%-69\%$ ; 无效: 症状评分下降 $<30\%$ 或有所增长<sup>[8]</sup>。总有效率 = (显效+有效)/总病例数。

**统计学处理** 使用SPSS17.0统计分析, 用mean  $\pm$  SD表示计量资料, 比较采用 $t$ 检验; 用百分比表示计数资料, 比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 实验组患者治疗总有效率显著高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表1)。

**2.2 两组患者治疗前后胃固体半排空时间变化情况比较** 两组患者治疗后GET1/2均显著下降, 与治疗前比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 实验组患者治疗后GET1/2显著低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2)。

**2.3 两组患者用药期间不良反应发生率及随访复发率比较** 实验组患者用药期间无1例发生不良反应(0.00%); 对照组用药期间发生2例轻微头晕、腹痛, 均未经处理自行消失, 不良反应发生率为4.65%。两组患者用药后不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 随访2 mo 实验组患者复发率为13.95%, 对照组复发率为51.16%, 实验组复发率显著低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

DGP是DM病情进展期间常见并发症, 主要发

病原因是患者血糖控制效果不佳造成高血糖, 引起胃肠动力障碍所致。临床研究表明, DGP的发病与多种因素有关, 包括自主神经病变、高血糖、胃肠激素分泌失调、微血管病变、胃肠平滑肌形态学异常以及Cajal间质细胞减少或缺失<sup>[9]</sup>。具体表现为平滑肌收缩能力下降, 胃蠕动能力下降, 胃窦张力不足, 排空延迟, 幽门收缩时间延长等一系列慢性消化道症状, 以上腹痛、上腹不适、腹胀、早饱、恶心、呕吐、嗝气、食欲下降等为主要临床症状<sup>[10]</sup>。由于DM属于高发病, 因此DGP发病率也居高不下, 不仅严重影响患者的生活质量, 也对DM患者血糖控制效果产生影响, 严重者可导致病情加速恶化。因此, 采取及时有效的治疗措施对DM患者的临床治疗具有重要意义。由于DM发病机制复杂, 目前尚无根治方法, 因此对于DGP仍采取在积极控制血糖等综合基础治疗上给予促胃动力药或止吐药为主的并发症治疗方案<sup>[11]</sup>。本研究两种方案均以控制饮食并给予降糖药或胰岛素控制血糖为基础。

多潘立酮是临床较为常用的促胃动力药, 分子结构与丙甲基酮苯基相似, 对由胃排空延缓、胃肠道反流、食管炎引起的消化不良症状以及功能性、器质性、感染性、饮食性、放射性治疗或化疗所引起的恶心、呕吐具有显著疗效<sup>[12]</sup>。临床研究表明, 多潘立酮作为外周多巴胺D2拮抗剂, 能够直接对胃肠壁产生作用, 能够促使食管下部括约肌张力增加, 刺激胃肠蠕动, 预防胃-食管反流, 缩短胃排空时间, 协调胃与十二指肠运动, 在短时间内迅速改善DM患者消化系动力障碍症状<sup>[13]</sup>。另外, 多潘立酮不易通过血脑屏障, 因此不会影响脑内多巴胺受体活性, 用药后也就不会引起神经、精神不良反应<sup>[14]</sup>。本研究中单用多潘立酮组患者治疗有效率为74.42%, 治疗后患者GET1/2显著下降, 仅2例用药后出现轻微头晕、腹痛, 均未经处理自行消失, 提示多潘立酮对DGP有确切疗效且安全性较高。



马来酸曲美布汀属于胃肠道功能双向调节剂, 具有抑制 $K^+$ 通透性, 促进胃肠收缩; 抑制 $Ca^{2+}$ 通透性, 促进胃肠舒张<sup>[15]</sup>; 抑制肾上腺素受体释放去甲肾上腺素, 增加胃肠运动节律; 刺激胆碱能神经 $\kappa$ 受体, 改善胃肠运动亢进状态等作用<sup>[16]</sup>。本研究结果显示, 马来酸曲美布汀与多潘立酮联用和显著增强治疗效果, 总有效率显著高于单用多潘立酮组, GET1/2下降幅度也显著高于单用多潘立酮组, 随访2 mo复发率也显著低于单用多潘立酮组, 且无1例不良反应患者。提示马来酸曲美布汀与多潘立酮联用有相互协同的作用, 可有效提高治疗效果, 降低复发率, 减轻不良反应。

总之, 曲美布汀联合多潘立酮治疗可有效改善DGP患者临床症状及GET1/2, 临床疗效显著, 应用和推广价值较高, 可作为治疗DGP的优选方案。

#### 4 参考文献

- 1 李君玲, 仝小林, 逢冰, 田佳星, 周强, 李敏. 重度胃轻瘫治疗方式的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2537-2543
- 2 Stevens JE, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M. Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1171-1186 [PMID: 23663133 DOI: 10.1517/14656566.2013.795948]
- 3 贝政平, 蔡映云主编. 内科疾病诊断标准. 第二版. 北京: 科学出版社, 2007: 171-179
- 4 Alam U, Asghar O, Malik RA. Diabetic gastroparesis: Therapeutic options. *Diabetes Ther* 2010; 1: 32-43 [PMID: 22127672 DOI: 10.1007/s13300-010-0010-8]
- 5 王艳, 任志明, 杨德勇, 李梦杰. 马来酸曲美布汀联合多潘立酮治疗糖尿病胃轻瘫疗效观察. 中国药物经济学 2013; 5: 276-277
- 6 Sugumar A, Singh A, Pasricha PJ. A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 726-733 [PMID: 18524689 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.02.065]
- 7 李君玲, 李敏, 田佳星, 逢冰, 仝小林. 糖尿病胃轻瘫临床疗效的评价方式. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3198-3203
- 8 Aljarallah BM. Management of diabetic gastroparesis. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17: 97-104 [PMID: 21372345 DOI: 10.4103/1319-3767.77237]
- 9 姚东英, 刘菲. 糖尿病胃轻瘫发病机制的研究进展. 国际消化病杂志 2011; 31: 16-17, 47
- 10 王超. 甲钴胺联合多潘立酮治疗糖尿病性胃轻瘫的疗效观察. 中国药房 2013; 24: 2258-2260
- 11 谢英姿, 张茂华. 多潘立酮联合中药自拟和胃方对糖尿病胃轻瘫患者治疗的效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2150-2154
- 12 谢海鹰, 万其容. 氟西汀联合多潘立酮治疗糖尿病胃轻瘫38例. 医药导报 2012; 31: 445-447
- 13 Janssen P, Harris MS, Jones M, Masaoka T, Farré R, Törnblom H, Van Oudenhove L, Simréen M, Tack J. The relation between symptom improvement and gastric emptying in the treatment of diabetic and idiopathic gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1382-1391 [PMID: 24005344 DOI: 10.1038/ajg.2013.118]
- 14 刘茜. 马来酸曲美布汀合黄连温胆汤加减治疗糖尿病胃轻瘫42例疗效观察. 河北中医 2009; 31: 414-415
- 15 Karabulut GS, Beşer OF, Erginöz E, Kutlu T, Cokuğraş FÇ, Erkan T. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 90-93 [PMID: 23350053 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.90]
- 16 Kang SH, Jeon YT, Koo JS, Koo YS, Kim KO, Kim YS, Kim SY, Moon JS, Park JJ, Baek IH, Park SC, Lee SJ, Lee JH, Choung RS, Choi SC. [Efficacy of fenoverine and trimebutine in the management of irritable bowel syndrome: multicenter randomized double-blind non-inferiority clinical study]. *Korean J Gastroenterol* 2013; 62: 278-287 [PMID: 24262593]

**同行评价**  
本研究内容实用, 结论明确, 对临床医师有一定的参考价值。

编辑 郭鹏 电编 都珍珍

