

# 盐酸依托必利联合 $\alpha$ -硫辛酸对糖尿病胃轻瘫患者的疗效及对胃泌素、胃动素影响

马刚, 戴伟杰, 严伟, 张红

## 背景资料

糖尿病胃轻瘫 (diabetic gastroparesis, DGP) 是临床常见的糖尿病慢性并发症之一。糖尿病有胃排空延迟症状的人群约占 50%-76%。说明 DGP 是不容忽视的问题。DGP 的发生机制目前尚不十分清楚, 目前多认为糖尿病患者在高血糖基础上可致内脏的自主神经病变、胃肠激素异常、迷走神经功能紊乱、肌肉及微血管病变等, 使得胃张力减弱和运动减慢所致, 治疗的思路也是基于以上病理生理机制。

马刚, 戴伟杰, 严伟, 南京医科大学附属淮安第一医院消化科 江苏省淮安市 223300

张红, 南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科 江苏省淮安市 223300

马刚, 主治医师, 主要从事胃肠动力疾病的诊治以及机制的研究。

国家自然科学基金青年基金资助项目, No. 81200595

作者贡献分布: 此课题由马刚与张红设计; 研究过程由马刚、戴伟杰、严伟及张红共同完成; 数据分析以及论文写作由马刚与张红完成。

通讯作者: 张红, 副主任医师, 223300, 江苏省淮安市淮阴区北京西路6号, 南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科。zhh79318@163.com

电话: 0517-84907276

收稿日期: 2014-12-01 修回日期: 2014-12-24

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-18

## Itopride combined with $\alpha$ -lipoic acid for diabetic gastroparesis: Curative effect and impact on motilin and gastrin

Gang Ma, Wei-Jie Dai, Wei Yan, Hong Zhang

Gang Ma, Wei-Jie Dai, Wei Yan, Department of Gastroenterology, Affiliated Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China

Hong Zhang, Department of Endocrinology, Affiliated Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81200595

Correspondence to: Hong Zhang, Associate Chief Physician, Department of Endocrinology, Affiliated Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, 6 Beijing West Road, Huaiyin District, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China. zhh79318@163.com

Received: 2014-12-01 Revised: 2014-12-24

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-18

## Abstract

**AIM:** To observe the efficacy of itopride

hydrochloride combined with  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of diabetic gastroparesis (DGP) and their effect on motilin and gastrin.

**METHODS:** Sixty patients with DGP who had gastrointestinal symptoms were treated with  $\alpha$ -lipoic acid and itopride ( $\alpha$ -lipoic acid 0.6 g + 250 mL 0.9% saline intravenously for 14 d + itopride 50 mg orally before meals, three times a day), and 50 patients were treated with itopride alone (itopride 50 mg orally before meals, three times a day). After two weeks of treatment, clinical symptoms including postprandial abdominal fullness, belching, acid reflux, anorexia, nausea and vomiting were observed, the gastric emptying rate was determined, the efficacy was evaluated, and the changes in the levels of motilin and gastrin were detected.

**RESULTS:** Improvement of clinical symptoms was observed in both groups, and the total effective rate was 91.6% in the combination therapy group and 78.0% in the monotherapy group. Gastric emptying rate was significantly higher in the combination group than in the monotherapy group ( $P < 0.05$ ). Motilin and gastrin levels were reduced after treatment in both groups, and the decrease was more significant in the combination group.

**CONCLUSION:** For patients with DGP,  $\alpha$ -lipoic acid and itopride combination therapy can better improve symptoms of gastroparesis, increase gastric emptying, and decrease the levels of motilin and gastrin compared with

## 同行评议者

宁钧宇, 副研究员, 北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

treatment with itopride alone.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetic gastroparesis; Motilin; Gastrin; Gastric emptying; Itopride;  $\alpha$ -lipoic acid

Ma G, Dai WJ, Yan W, Zhang H. Itopride combined with  $\alpha$ -lipoic acid for patients with diabetic gastroparesis: Curative effect and impact on motilin and gastrin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 782-787 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/782.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.782>

## 摘要

目的: 观察盐酸伊托必利联合 $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)的疗效以及对胃泌素和胃动素的影响。

方法: 选取有上消化道症状的DGP患者60例, 给予 $\alpha$ -硫辛酸和依托必利联合治疗( $\alpha$ -硫辛酸0.6 g+0.9%NaCl溶液250 mL避光静脉滴注14 d+依托必利50 mg饭前口服, 3次/d), 依托必利组50例(依托必利50 mg饭前口服, 3次/d), 治疗2 wk, 通过餐后上腹饱胀、嗝气反酸、厌食、恶心呕吐等临床症状观察及胃排空率判断疗效, 并检测胃动素和胃泌素水平的变化。

结果: 两组在改善临床症状上均有效,  $\alpha$ -硫辛酸和依托必利联合组改善临床症状的总有效率为91.6%, 依托必利组改善临床症状的总有效率为78.0%, 联合用药组有效率明显高于伊托必利组( $P<0.05$ );  $\alpha$ -硫辛酸和依托必利联合组胃排空率的改善较依托必利组显著提高( $P<0.05$ ); 两组治疗后胃动素、胃泌素均有明显下降, 联合用药组下降较伊托必利组更为显著( $P<0.05$ )。

结论: 对于DGP患者,  $\alpha$ -硫辛酸和依托必利联合用药能有效改善胃轻瘫症状, 提高胃排空率, 治疗后胃泌素、胃动素的下降更为显著, 疗效显著优于依托必利单药治疗。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 糖尿病胃轻瘫; 胃动素; 胃泌素; 胃排空; 依托必利;  $\alpha$ -硫辛酸

核心提示: 糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)困扰着广大的患者, 传统的治疗在控制血糖的基础上, 通常加用促动力药物, 疗效较为一

般, 我们在传统治疗及基础上加用抗氧化治疗, 并检测患者的胃排空功能和胃肠激素水平, 结果提示联合用药有效的改善患者排空功能和临床症状, 调节了胃肠激素失调的水平, 显著提高了疗效, 为治疗DGP提供了新的参考和思路。

马刚, 戴伟杰, 严伟, 张红. 盐酸依托必利联合 $\alpha$ -硫辛酸对糖尿病胃轻瘫患者的疗效及对胃泌素、胃动素影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 782-787 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/782.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.782>

## 0 引言

糖尿病是最常见的内分泌代谢性疾病, 糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是临床常见的糖尿病慢性并发症之一. 有文献[1]报道, 糖尿病有胃排空延迟症状的人群为50%-76%, 胃轻瘫作为消化系动力疾病之一, 目前越来越引起人们的关注. DGP的发生机制目前尚不十分清楚, 目前多认为DGP与胃肠神经病变、胃肠激素异常、迷走神经功能紊乱以及微血管病变等有关, 进而导致胃体排空缓慢所致. 本研究观察 $\alpha$ -硫辛酸联合盐酸伊托必利治疗对DGP患者的临床症状、排空率及胃动素、胃泌素等指标的影响, 取得了较好的疗效, 现报道如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 2012-11/2014-11选取在淮安市第一人民医院住院的有上消化道症状的DGP患者110例. 随机分成两组: 联合用药组60例, 男性36例, 女性24例, 年龄42-70岁, 平均56.7岁 $\pm$ 6.8岁, 平均病程6.8岁 $\pm$ 1.6年, 39例患者接受胰岛素注射治疗, 其余21例患者接受口服降糖药物治疗, 患者餐前空腹血糖6.8 mmol/L $\pm$ 0.9 mmol/L, 餐后2 h血糖11.8 mmol/L $\pm$ 3.8 mmol/L, 糖化血红蛋白为6.7% $\pm$ 0.5%, 对照组50例, 男性32例, 女性18例, 年龄46-72岁, 平均58.4岁 $\pm$ 7.5岁, 平均病程6.3岁 $\pm$ 2.2岁, 21例患者接受胰岛素注射治疗, 其余29例患者接受口服降糖药物治疗, 患者餐前空腹血糖6.9 mmol/L $\pm$ 0.8 mmol/L, 餐后2 h血糖10.9 mmol/L $\pm$ 4.0 mmol/L, 糖化血红蛋白为6.3% $\pm$ 0.6%. 两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表1), 具有可比性. 纳入标准: 符合中华医学会糖尿病学分会2010年中国2型糖尿病诊治指南的诊断标

## □ 研发前沿

简要介绍此文章研究领域中的研究热点、重点, 以及亟待研究的问题. 传统治疗在少吃多餐, 严格控制血糖的同时, 口服促动力药物改善胃排空障碍, 同时使用抗氧化剂治疗, 盐酸依托必利作为具有双重作用的促动力药物, 用于胃轻瘫治疗的研究较少, 目前抗氧化剂可以保护血管内皮以及神经细胞, 增加疗效, 减少血管神经损害和病变, 抗氧化治疗成为DGP研究的新热点。

## □ 相关报道

吴会玲等的研究选用的是超声胃排空法, 方法较为复杂、繁琐, 不易在临床广泛推广, 而且仅检测了液体胃排空, 并不能说明固体胃排空的情况, 本研究采用了不透X线标志物法, 简便易行, 容易推广, 标准试餐包含固体、液体, 可以更准确的模拟日常进食状况, 结果更有说服力. 也有报道 $\alpha$ -硫辛酸联合多潘立酮治疗胃轻瘫也取得了不错的疗效, 但是总体有效率明显低于本研究, 也有研究报道红霉素联合莫沙必利治疗DGP取得了一定的疗效, 但是红霉素的临床不良反应较多, 不利于临床使用推广。

### 创新亮点

传统的DGP的治疗都是促动力药物的单药或者联合用药研究。在研究治疗DGP的文献中, 盐酸伊托必利的相关研究较少, 而且研究抗氧化剂治疗DGP是目前研究的新热点, 新思路, 对于指导临床、提高疗效、减少不良反应有着重大的实用意义, 取得了肯定的疗效也对研究DGP发病病理机制的研究提供重要的参考。

表 1 两组一般资料

临床资料	联合用药组	对照组
n(男/女)	60(36/24)	50(32/18)
年龄(岁)	56.7 ± 6.8	58.4 ± 7.5
病程(年)	6.8 ± 1.6	6.3 ± 2.2
空腹血糖(mmol/L)	6.8 ± 0.9	6.9 ± 0.8
餐后2 h血糖(mmol/L)	11.8 ± 3.8	10.9 ± 4.0
糖化血红蛋白(%)	6.7 ± 0.5	6.3 ± 0.6

准;同时符合以下标准:(1)糖尿病病程不少于5年,胃排空迟缓症状持续1 mo及1 mo以上;(2)胃镜及腹部B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)等检查排除消化性溃疡、幽门梗阻、肿瘤及肝、胆、胰、脾等器质性病变;(3)停用胆碱能拮抗剂、镇静剂、钙离子拮抗剂、抑酸剂、止吐剂、前列腺素类药物及其他促动力药15 d以上;(4)愿意接受本方案治疗,能按医嘱坚持治疗者。所有志愿者均自愿签署知情同意书。

排除标准:(1)糖尿病病程不足5年,妊娠、哺乳期妇女;(2)有消化系器质性病变,如胃炎、消化性溃疡、幽门梗阻、胆囊炎、肝炎、肠梗阻等;(3)伴严重慢性心、肺、肝、肾功能不全;(4)近1 mo内出现糖尿病急性并发症者,如糖尿病酮症酸中毒、乳酸酸中毒、低血糖等;(5)合并其他严重糖尿病慢性并发症者;(6)依从性差者。 $\alpha$ -硫辛酸(重庆药友制药有限责任公司),盐酸依托必利片(日本Abbott Japan Co., Ltd),北京市福瑞生物工程公司生产的胃动素、胃泌素放免药盒。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 两组患者入院后,均给予基础性治疗,积极予以胰岛素控制血糖控制血糖,停止使用二甲双胍及阿卡波糖类降糖药。同时严格控制患者饮食,嘱少食多餐,饮食清淡,不食用过于油腻的食物。餐后适当运动以缓解胃部不适感。为了更好地观察药物疗效,治疗期间禁止服用其他胃动力药物、抗胆碱药物以及H<sub>2</sub>受体拮抗剂。使患者空腹血糖控制在7.0 mmol/L且基本稳定后。联合用药组: $\alpha$ -硫辛酸和盐酸伊托必利联合用药, $\alpha$ -硫辛酸0.6 g+0.9%NaCl溶液250 mL避光静脉滴注14 d+盐酸伊托必利片50 mg饭前口服,3次/d。对照组:盐酸伊托必利50 mg饭前口服,3次/d。疗程2 wk。

**1.2.2 观察指标:** DGP的症状,如早饱、腹胀、暖气、恶心呕吐等。显效:自觉症状明显好转或消失;有效:自觉症状好转;无效:自觉症状无好转或加重。总有效例数=显效例数+有效例数。血浆胃动素检测:使用胃动素、胃泌素放免药盒,由检验科人员完成操作血浆胃动素及血清胃泌素水平检测;胃排空检查采用不透X线标志物法检测固体餐胃排空率,患者禁食12 h后,次日清晨进标准试餐(方便面80 g、火腿肠50 g、加水500 mL,10 min内吃完),标准试餐总能量为1966 kJ,其中碳水化合物46%,脂肪42%,蛋白质12%,经期妇女应在月经周期的排卵期(约为月经干净后的2 wk内进行检查,以减少激素对胃排空的影响),检查前三天未使用可能影响胃排空功能的药物及其他措施(包括烟酒等),进餐同时分次将20根小钡条(长10 mm,直径1.0 mm,质量25 mg)吞服,餐后禁饮食禁食,5 h后拍摄仰卧位腹部平片,计数胃内残留钡条数目。餐后5 h胃排空率(%)=(20-胃内残留钡条数)/20×100%,排空率≥50%为正常。于服药前1 d及停药7 d后分别进行X线钡餐检查,测定胃排空时间。

**统计学处理** 应用SPSS16.0统计软件处理数据。计量资料以mean±SD表示,两样本均数比较采用t检验,样本率的比较采用 $\chi^2$ 检验,组内治疗前后比较采用配对t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组一般资料比较** 两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性(表1)。

**2.2 临床疗效** 经过治疗前后对临床症状的观察,两组均可以改善DGP症状,治疗组在改善餐后上腹饱胀、暖气、反酸、早饱、厌食、恶心呕吐等总有效率91.6%,对照组总有效率78.0%,联合用药组有效率要明显好于对照组( $\chi^2 = 4.0982, P<0.05$ )(表2)。

**2.3 胃排空率比较** 两组治疗前胃排空率无明显差异( $t = 0.24, P>0.05$ ),治疗后两组胃排空率有明显改善,联合用药组 $t = 21.793, P<0.01$ ,伊托必利组治疗前后比较 $t = 9.465, P<0.01$ ,联合用药组较对照组胃排空改善更为明显, $t = 10.221, P<0.01$ (表3)。

**2.4 治疗前后胃动素和胃泌素水平变化** 两组患者治疗前血浆胃动素和血清胃泌素水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗2 wk后,两组

表 2 两组临床治疗有效率的比较

分组	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率(%)
联合用药组	60	30	25	5	91.6 <sup>a</sup>
对照组	50	27	12	11	78.0
$\chi^2$ 值					4.0982
<i>P</i> 值					<0.05

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 对照组.表 3 两组治疗前后5 h胃排空率的比较 (mean  $\pm$  SD, %)

分组	<i>n</i>	胃排空率		<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后	
联合用药组	60	37.30 $\pm$ 10.16	76.86 $\pm$ 9.72 <sup>bd</sup>	<0.01
对照组	50	36.80 $\pm$ 11.20	57.24 $\pm$ 10.38 <sup>b</sup>	<0.01
<i>P</i> 值		>0.05	<0.01	

<sup>b</sup>*P*<0.01 vs 本组治疗前; <sup>d</sup>*P*<0.01 vs 对照组.

患者血浆胃动素和血清胃泌素水平较治疗前明显下降(*t*值分别为7.147、4.039、14.378、8.357, 均*P*<0.01), 且联合用药组下降程度较对照组更显著(*t* = 3.100, *P*<0.01, *t* = 5.959, *P*<0.01)(表4).

### 3 讨论

DGP是临床常见的糖尿病慢性并发症之一. 有研究<sup>[1]</sup>报道, 糖尿病有胃排空延迟症状的人群约占50%-76%, 如此高的发生率说明DGP是不容忽视的大问题. DGP的发生机制目前尚不十分清楚, 目前多认为糖尿病患者在高血糖基础上可致内脏的自主神经病变、胃肠激素异常、迷走神经功能紊乱致胃肌肉收缩和胃排空缓慢及微血管病变等, 使得胃张力减弱和运动减慢所致<sup>[2]</sup>. 严格控制血糖可以延缓神经病变、微血管病变等并发症的进展速度. 因此, 在控制血糖的基础上, 临床上多采用综合方案进行治疗, 如积极控制原发疾病, 控制患者的饮食, 建议清淡饮食, 少量多餐等. 还有研究<sup>[3]</sup>采用中西医结合的方法改善交感和迷走神经的失衡状态, 还有采用胃肠起搏等电生理方法促进胃排空<sup>[4]</sup>, 甚至采用胃部手术来治疗难治性的呕吐等<sup>[5]</sup>. 但是药物应用还是临床治疗的重要手段. 鉴于可能的发病机制, 临床药物主要包括以吗叮啉为代表的多巴胺受体拮抗剂. 以红霉素为代表的胃动素受体

激动剂以及以或莫沙必利为代表的5-羟色胺4(5-hydroxytryptamine 4, 5-HT<sub>4</sub>)受体激动剂等. 盐酸伊托必利为新型苯甲酰胺类胃肠促动力药, 为多巴胺D<sub>2</sub>受体阻滞药同时具有乙酰胆碱酯酶的双重作用, 通过刺激内源性乙酰胆碱释放并抑制乙酰胆碱水解, 增强胃的内源性乙酰胆碱, 增强胃和十二指肠运动, 促进胃排空<sup>[6]</sup>. 同时由于高选择性, 心脑血管及椎体外系不良反应较少, 长期使用安全性较高, 在本研究中未发现明显不良反应.  $\alpha$ -硫辛酸是强效的抗氧化剂, 可以清除自由基, 螯合金属离子, 促进内源性抗氧化剂谷胱甘肽、维生素C、维生素E的再生. 硫辛酸是已知天然抗氧化剂中效果最强的一种, 兼有脂溶性和水溶性, 能通过抑制脂质过氧化、清除氧自由基和活性氧类、减轻氧化应激反应实现改善神经传导速度, 达到保护血管内皮功能的目的<sup>[7]</sup>. 有研究<sup>[8]</sup>发现,  $\alpha$ -硫辛酸能够改善糖尿病神经病变的传导速度. 而本研究采用 $\alpha$ -硫辛酸联合依托必利治疗DGP, 并与单用依托必利治疗进行对比, 结果显示 $\alpha$ -硫辛酸和依托必利联合组的总有效率显著高于单用依托必利组(*P*<0.05); 治疗后两组胃排空率均有显著改善,  $\alpha$ -硫辛酸和依托必利联合组的改善效果优于依托必利组(*P*<0.01). 说明 $\alpha$ -硫辛酸联合依托必利可以提高DGP的疗效, 其原因可能是 $\alpha$ -硫辛酸改善血液循环促进了依托必利对胃肠蠕动的影

### 应用要点

本研究显示 $\alpha$ -硫辛酸联合依托必利治疗DGP可以明显改善患者的临床症状以及胃排空功能, 疗效较单用依托必利显著提高, 本研究同时观察到治疗前后血浆胃动素、血清胃泌素水平有明显下降,  $\alpha$ -硫辛酸联合依托必利治疗DGP可以提高疗效, 更有利于胃功能的改善和恢复, 具有临床推广价值, 并为更有效的治疗DGP提供新的思路 and 方向, 有着广阔的前景.

■ 名词解释

移行性复合运动(migrating motor complex, MMC): 移行性运动复合波, 空腹状态下由胃至末端回肠存在一种周期性运动形式, 称消化间期移行性复合运动(MMC), 他由4个连续时相组成: 静止期(I相)、低振幅不规则收缩期(II相)、暴发性强收缩期(III相)、恢复期(IV相), 与之相对应, 在III期还伴有胃酸分泌、胰腺和胆汁分泌。在消化间期, 这种特征性运动有规则的重复出现, 每一周期约90 min左右。

表 4 两组患者治疗前后胃动素及胃泌素水平比较 (mean  $\pm$  SD, ng/L)

分组	n	胃动素		t值	P值	胃泌素		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
联合用药组	60	640.19 $\pm$ 64.35	553.96 $\pm$ 67.64 <sup>bd</sup>	7.147	<0.01	152.62 $\pm$ 20.29	96.82 $\pm$ 22.18 <sup>bd</sup>	14.378	<0.01
对照组	50	636.26 $\pm$ 66.42	589.36 $\pm$ 48.28 <sup>b</sup>	4.039	<0.01	153.48 $\pm$ 19.35	120.87 $\pm$ 19.67 <sup>b</sup>	8.357	<0.01
t值		0.314	3.100			0.226	5.959		
P值		>0.05	<0.01			>0.05	<0.01		

<sup>b</sup>P<0.01 vs 治疗前; <sup>d</sup>P<0.01 vs 对照组。

时硫辛酸具有强效的抗氧化应激效果, 增加胃血流量, 改善神经病变, 改善神经传导等多方面治疗DGP。

由于胃肠激素对胃肠运动有非常广泛的调节作用, 特别是胃动素、胃泌素在DGP的发生发展中有非常重要的作用<sup>[9]</sup>, 越来越受到关注。胃动素是由22个氨基酸组成的直链多肽, 是调节胃肠运动的主要激素, 主要由十二指肠近端空肠黏膜合成及分泌, 他能选择性引起消化间期移行复合运动(migrating motor complex, MMC)III期的强烈收缩, 促进胃排空。胃泌素是胃窦和小肠G细胞分泌的一种重要的胃肠激素, 生理量的胃泌素除可引起胃酸分泌外, 对胃的运动有中等程度的刺激作用, 并提高幽门泵的活动, 而高胃泌素血症则抑制胃的运动。目前, DGP患者血浆胃动素水平变化的机制尚不明确, 可能是因为胃轻瘫患者胃排空延迟, 使胃壁持续扩张, 存在胃潴留, 食物中的脂肪和蛋白质长时间刺激, 使胃动素释放增加, 血浆胃动素水平代偿性升高, 但患者胆碱能神经传递功能障碍, 减弱了胃动素对胃内平滑肌的作用<sup>[10]</sup>。有文献<sup>[11]</sup>报道发现在糖尿病患者中胃动素水平代偿性升高, 但患者消化间期移行运动复合波III期活动减弱或消失, 导致胃动力障碍, 不能排空食物。有研究发现DGP并幽门螺杆菌感染者胃泌素水平升高<sup>[12]</sup>。本研究观察到治疗前后血浆胃动素、血清胃泌素水平明显下降(P<0.01), 与朱瑞平等<sup>[13]</sup>和吴会玲等<sup>[14]</sup>学者报道相一致, 经过单药治疗以及联合治疗都能使胃泌素以及胃动素水平下降, 联合用药组下降更为明显(P<0.01), 可能与硫辛酸改善了糖尿病神经病变传导速度, 保护了胃肠道神经以及血管内皮的传导以及运动功能, 改善了胃肠道激素失调的作用。本研究和吴会玲等<sup>[14]</sup>

的研究选择药物不同, 检测胃排空的方法也有所不同, 本研究选择新型的苯甲酰胺类胃肠促动力药盐酸伊托必利, 为多巴胺D2受体阻滞药同时具有乙酰胆碱酯酶的双重作用, 与莫沙必利的促动力作用机制不同, 目前研究伊托必利治疗胃轻瘫的文献报道较少, 所以选取该新药进行研究, 根据实验结果, 其临床有效率要高于莫沙必利, 此外胃排空检测方法不同, 吴会玲等<sup>[14]</sup>在研究中选用的是超声胃排空法, 方法较为复杂、繁琐, 且受主观影响较大, 不易在临床广泛推广, 而且仅检测了液体胃排空, 并不能说明固体胃排空的情况, 本研究采用了不透X线标志物法, 简便易行, 容易推广, 标准试餐包含固体、液体, 可以更准确的模拟日常进食状况, 计算方法更为客观, 结果更有说服力。也有研究<sup>[15]</sup>报道 $\alpha$ -硫辛酸联合多潘立酮治疗胃轻瘫也取得了不错的疗效, 但是总体有效率明显低于本研究, 可能与伊托必利具有多巴胺D2受体阻滞药同时具有乙酰胆碱酯酶的双重作用, 效果要强于多潘立酮有关。也有研究<sup>[16]</sup>报道红霉素联合莫沙必利治疗DGP, 也取得了一定的疗效, 但是红霉素的临床不良反应较多, 主要有肠道菌群失调、腹痛、腹泻、恶心、呕吐等, 长期使用容易导致细菌对抗生素耐药, 不利于临床使用推广。

本研究显示 $\alpha$ -硫辛酸联合依托必利治疗DGP可以明显地改善患者的临床症状以及胃排空功能, 疗效较单用依托必利显著提高, 可能是 $\alpha$ -硫辛酸改善了糖尿病神经病变传导速度<sup>[17,18]</sup>, 他的清除氧自由基和活性氧、减轻氧化应激反应的作用保护了血管内皮功能, 改善血液循环从而促进了依托必利对胃肠蠕动的影 响, 增加胃血流量, 改善神经病变, 改善神经传导等多方面治疗DGP, 提高了临床

疗效; 本研究同时观察到治疗前后血浆胃动素、血清胃泌素水平有明显下降, 可能与联合用药调节了胃肠道激素尤其是胃动素和胃泌素水平, 改变了胃肠道运动有关。总之,  $\alpha$ -硫辛酸联合依托必利治疗DGP可以提高疗效, 更有利于胃功能的改善和恢复, 具有临床推广价值。

#### 4 参考文献

- 1 Intagliata N, Koch KL. Gastroparesis in type 2 diabetes mellitus: prevalence, etiology, diagnosis, and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 270-279 [PMID: 17883973]
- 2 Borg J, Melander O, Johansson L, Uvnäs-Moberg K, Rehfeld JF, Ohlsson B. Gastroparesis is associated with oxytocin deficiency, oesophageal dysmotility with hyperCKemia, and autonomic neuropathy with hypergastrinemia. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 17 [PMID: 19243587 DOI: 10.1186/1471-230X-9-17]
- 3 Pang B, Zhou Q, Li JL, Zhao LH, Tong XL. Treatment of refractory diabetic gastroparesis: Western medicine and traditional Chinese medicine therapies. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6504-6514 [PMID: 24914371 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6504]
- 4 Jayanthi NV, Dexter SP, Sarela AI. Gastric electrical stimulation for treatment of clinically severe gastroparesis. *J Minim Access Surg* 2013; 9: 163-167 [PMID: 24250062 DOI: 10.4103/0972-9941.118833]
- 5 Thazhath SS, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Diabetic gastroparesis: recent insights into pathophysiology and implications for management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 127-139 [PMID: 23363262 DOI: 10.1586/egh.12.82]
- 6 李娜, 徐珞. 伊托必利、多潘立酮和甲氧氯普胺联合用药对FD患者胃肠功能和Ghrelin表达的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 596-600

- 7 Mitkov MD, Aleksandrova IY, Orbetzova MM. Effect of transdermal testosterone or alpha-lipoic acid on erectile dysfunction and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)* 2013; 55: 55-63 [PMID: 23905488 DOI: 10.2478/foimed-2013-0006]
- 8 Bertolotto F, Massone A. Combination of alpha lipoic acid and superoxide dismutase leads to physiological and symptomatic improvements in diabetic neuropathy. *Drugs R D* 2012; 12: 29-34 [PMID: 22329607 DOI: 10.2165/11599200-00000000-00-00000]
- 9 Camilleri M. The stomach in diabetes: from villain to ally. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 285-287 [PMID: 19049906 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.10.031]
- 10 王青青, 张爱珍, 徐端珩, 张楠, 王国兴. 2型糖尿病胃轻瘫与胃肠激素的相关性. *中华内分泌代谢杂志* 2004; 20: 324-325
- 11 Russo A, Stevens JE, Giles N, Krause G, O'Donovan DG, Horowitz M, Jones KL. Effect of the motilin agonist KC 11458 on gastric emptying in diabetic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 333-338 [PMID: 15274670 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02066.x]
- 12 吴波, 郑长青. 幽门螺杆菌、胃肠激素与糖尿病胃轻瘫的关系. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1616-1619
- 13 朱瑞平, 邓长生. 老年2型糖尿病患者胃液体排空与胃泌素、胃动素、生长抑素的关系. *武汉大学学报* 2003; 24: 268-270
- 14 吴会玲, 娄侠, 王玲玲, 段立志, 尚爱国.  $\alpha$ -硫辛酸联合莫沙必利对糖尿病胃轻瘫患者血胃肠激素的影响及疗效观察. *临床荟萃* 2014; 29: 581-582
- 15 李伟, 胡宝春.  $\alpha$ -硫辛酸联合多潘立酮改善老年糖尿病性胃轻瘫的疗效. *中国老年医学杂志* 2014; 4: 2228-2229
- 16 谢乐坤, 孙焱峰. 红霉素联合莫沙必利治疗糖尿病胃轻瘫的临床观察. *实用医学杂志* 2011; 27: 1864-1865
- 17 付艳芹, 张东铭, 辛雅萍, 张苏河.  $\alpha$ -硫辛酸对糖尿病周围神经病变的疗效及对氧化应激的影响. *中国实用神经疾病杂志* 2010; 13: 70-71
- 18 李延鸿, 朱怀军. 硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的系统评价. *实用药物与临床* 2010; 13: 323-326

#### 同行评价

本研究将苯甲酰胺类胃肠促动力药盐酸依托必利与抗氧化剂 $\alpha$ -硫辛酸联合使用开展DGP的实验性治疗研究, 除明显改善临床症状外, 并观察到联合用药明显降低胃泌素及胃动素的分泌水平, 进一步证实联合用药的确切疗效, 具有一定的临床应用意义。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

