

“益气消痞方”联合枸橼酸莫沙比利片治疗糖尿病胃轻瘫中虚络阻证 45 例临床研究

俞烨晨^{1,2} 王旭² 钱小雷¹ 邢科¹

(1. 南京中医药大学南通附属医院, 江苏南通 226001; 2. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏南京 210029)

摘要 目的:观察益气消痞方联合枸橼酸莫沙比利片治疗中虚络阻证糖尿病胃轻瘫患者的临床疗效。方法:将90例糖尿病胃轻瘫中虚络阻证患者随机分为治疗组与对照组,每组45例。对照组予口服枸橼酸莫沙比利片治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用中药汤剂益气消痞方,2组疗程均为3个月。观察并比较2组患者治疗前后胃轻瘫症状指数(GCSI)评分、血糖水平[空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、血清胃肠道激素指标[胃泌素-17(G-17)、胃蛋白酶原I(PGI)、胃蛋白酶原I/II(PGI/II)、ANO1(即跨膜蛋白16A)]变化情况,并进行疗效比较。结果:治疗后2组患者GCSI量表中餐后饱胀/早饱、腹胀、恶心呕吐等3个子项评分及GCSI总分均较本组治疗前明显下降($P<0.05$),治疗组上述评分均明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后2组患者FBG、2hPG、HbA1c水平均较本组治疗前明显降低($P<0.05$),治疗组上述指标均明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后2组患者G-17、PGI、PGI/II水平均明显高于本组治疗前($P<0.05$),治疗组明显高于对照组($P<0.05$);治疗后2组患者ANO1水平均明显低于本组治疗前($P<0.05$),治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。治疗组总有效率为80.00%,明显高于对照组的57.78%($P<0.05$)。结论:在枸橼酸莫沙比利片基础上加用益气消痞方可显著缓解糖尿病胃轻瘫中虚络阻证患者临床症状,并能进一步改善糖代谢紊乱,调节胃肠道激素,促进胃肠功能恢复。

关键词 糖尿病胃轻瘫;益气消痞方;胃轻瘫症状指数;血糖;糖化血红蛋白;胃肠道激素;临床研究

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81973796);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX18_0509)

糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是糖尿病常见的并发症,属糖尿病自主神经病变,临床主要表现为恶心呕吐、餐后饱胀感、腹胀等症状。流行病学调查显示,50%~76%的糖尿病患者并发胃轻瘫,并且多数伴有消化道症状^[1]。目前西医治疗DGP是在控制血糖的基础上,采用促进胃排空的药物,如甲氧氯普胺、多潘立酮、红霉素等,但疗效有限,长期使用可产生失眠、焦虑、行动迟缓等不良反应,且会产生耐药性^[2]。中医认为DGP以中焦脾土虚弱为本,食、痰、瘀阻络为标,临床常见证型为中虚络阻证,其病机为消渴日久,脾胃受损,运化失职,升降失司,气血不畅,痰瘀阻络,致中焦痞满失畅。益气消痞方是南京中医药大学王旭教授在香砂六君子汤的基础上化裁以治疗糖尿病胃轻瘫的经验方,具有益气健脾、通络消痞之效,临床疗效显著。本研究观察了益气消痞方联合枸橼酸莫沙比利片对DGP中虚络阻证患者胃轻瘫症状指数(GCSI)评分、血糖水平、血清胃肠道激素指标的影响,并与单用枸橼酸莫沙比利片治疗的对照组患者进行疗效比较,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2019年12月至2020年12月南京中医药大学南通附属医院老年科及内分泌科确诊DGP且辨证为“中虚络阻证”证候的患者90例,按随机数字表法随机分为治疗组与对照组,每组45例。治疗组男22例,女23例;平均年龄(45.91 ± 5.11)岁;平均病程(6.16 ± 2.01)年。对照组男21例,女24例;平均年龄(46.62 ± 5.47)岁;平均病程(6.26 ± 2.41)年。2组患者性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经南京中医药大学南通附属医院医学伦理委员会审批通过(通中院〔2021〕字003号)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《内分泌内科学》^[3]中糖尿病胃轻瘫诊断标准拟定。糖尿病病史5年以上;伴有早饱、恶心、嗝气、食欲不振等上腹部不适症状,并持续4周以上;钡餐检查提示胃蠕动减弱、排空延迟等。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]并结合临床经验拟定DGP中虚

络阻证中医辨证标准。主证:胃脘胀满,脘腹痞塞,纳呆。次证:恶心呕吐,倦怠乏力,胃脘疼痛,大便溏薄。舌脉:舌质黯,或边有瘀斑瘀点,或舌下脉络迂曲,苔白,脉沉涩或沉细。具备主证2项、次证2项,结合舌脉,即可辨证。

1.3 纳入标准 符合DGP西医诊断标准及中虚络阻证中医辨证标准;病程超过3个月;年龄30~60岁;停用胃肠动力药、消化酶制剂、抑酸、抗胆碱能、双胍类等药物1个月以上者;遵从医嘱并签署知情同意书。

1.4 排除标准 有消化道溃疡、幽门梗阻、肿瘤等器质性病变,或合并有其他严重疾病者;近6个月有糖尿病急性并发症发生者;非糖尿病导致的胃轻瘫者;对本研究所用药物过敏者;妊娠或哺乳期妇女;不能配合治疗者或精神病患者。

2 治疗方法

2组患者均予降糖、降压、降脂等基础治疗。结合患者病情,予磺脲类、二肽基肽酶4抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂或胰岛素降糖,血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、钙拮抗剂等降压,他汀类药物降脂。

2.1 对照组 予枸橼酸莫沙比利片(江苏豪森药业集团有限公司,批号:H19990315,规格:5 mg×30片)口服,每日3次,每次1片。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用中药汤剂益气消痞方。药物组成:太子参12 g,炒白术10 g,茯苓15 g,法半夏12 g,陈皮6 g,木香6 g,砂仁3 g,天花粉12 g,葛根15 g,黄连3 g,鬼箭羽15 g。夜寐欠佳者,加酸枣仁12 g、首乌藤10 g;胃胀较重者,加紫苏梗10 g、厚朴10 g;便秘者,加熟大黄3 g、郁李仁10 g。中药汤剂由南京中医药大学南通附属医院代煎药房提供。每日1剂,水煎200 mL,分早晚2次服。

2组疗程均为3个月。嘱患者适当运动、戒烟、限酒、减肥、控制饮食。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 GCSI评分 治疗前后分别记录2组患者GCSI评分。GCSI量表由餐后饱胀/早饱、腹胀、恶心呕吐3个子项组成,按症状无、轻、中、重分别计0、2、4、6分,各子项评分总和即为GCSI总分。

3.1.2 血糖水平 治疗前后检测2组患者空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平。

3.1.3 血清胃肠道激素指标 治疗前后检测2组患者血清胃泌素-17(G-17)、胃蛋白酶原I(PGI)、胃蛋白酶原I/II(PGI/II)、ANO1(即跨膜蛋白16A)水平。清晨空腹(禁食10 h)静息状态采集患者肘静脉血液3 mL,采用酶联免疫吸附法测定G-17、PGI、PGII、ANO1水平,试剂盒购自上海梵态生物科技有限公司。

3.1.4 安全性指标 监测2组患者治疗期间泌尿粪常规、肝肾功能等,记录皮肤过敏等不良反应发生情况。

3.2 中医证候疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[4]366}拟定中医证候疗效判定标准。主证(胃脘胀满、脘腹痞塞、纳呆)及次证(恶心呕吐、倦怠乏力、胃脘疼痛、大便溏薄)按症状严重程度无、轻、中、重分别计0、1、2、3分。采用尼莫地平法计算2组患者疗效指数。疗效指数=(治疗前中医证候评分-治疗后中医证候评分)/治疗前中医证候评分×100%。显效:临床症状基本消失或明显好转,疗效指数≥70%;有效:临床症状有所缓解,30%≤疗效指数<70%;无效:临床症状无明显改善,或病情进一步恶化,疗效指数<30%。

3.3 统计学方法 采用SPSS 23.0软件对数据进行统计学分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,满足正态性、方差齐性者,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验;若不满足正态性、方差齐性者,组内比较采用配对样本秩和检验,组间比较采用两独立样本秩和检验。计数资料以例/率表示,比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者治疗前后GCSI评分比较 治疗前2组患者GCSI各子项评分及总分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组患者GCSI各子项评分及总分均较本组治疗前明显降低($P<0.05$),治疗组上述评分均明显低于对照组($P<0.05$)。见表1。

3.4.2 2组患者治疗前后血糖水平比较 治疗前2组患者FBG、2 hPG、HbA1c水平比较,差异均无统计

表1 治疗组与对照组患者治疗前后GCSI评分比较($\bar{x} \pm s$) 单位:分

组别	例数	时间	餐后饱胀/早饱	腹胀	恶心呕吐	总分
治疗组	45	治疗前	3.73±1.51	3.87±1.54	3.69±1.26	11.29±3.65
		治疗后	1.86±1.36 ^{*△}	1.78±1.41 ^{*△}	1.96±1.23 ^{*△}	5.60±2.97 ^{*△}
对照组	45	治疗前	3.82±1.68	3.91±1.58	3.87±1.71	11.60±4.28
		治疗后	2.84±1.60 [*]	2.62±1.45 [*]	2.84±1.71 [*]	8.31±3.64 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$ 。

学意义 ($P>0.05$); 治疗后2组患者上述指标均较本组治疗前明显降低 ($P<0.05$), 治疗组明显低于对照组 ($P<0.05$)。见表2。

3.4.3 2组患者治疗前后血清胃肠道激素指标比较 治疗前2组患者血清G-17、PG I、PG I/II、ANO1水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后2组患者血清G-17、PG I、PG I/II水平均明显高于本组治疗前 ($P<0.05$), 治疗组明显高于对照组 ($P<0.05$); 治疗后2组患者ANO1水平均较本组治疗前明显降低 ($P<0.05$), 治疗组明显低于对照组 ($P<0.05$)。见表3。

3.4.4 2组患者中医证候疗效比较 治疗组中医证候总有效率为80.00%, 明显高于对照组的57.78% ($P<0.05$)。见表4。

3.5 安全性评价 治疗期间2组患者未出现皮肤瘙痒、腹痛腹泻等与治疗药物相关的不良反应, 治疗后复查三大常规及肝肾功能均提示在正常范围内。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后FBG、2 hPG、HbA1c水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	FBG/ (mmol/L)	2 hPG/ (mmol/L)	HbA1c/%
治疗组	45	治疗前	9.41±1.18	13.38±2.09	10.07±1.46
		治疗后	6.61±0.87 ^{*△}	8.86±1.05 ^{*△}	6.94±0.67 ^{*△}
对照组	45	治疗前	9.36±1.23	13.09±2.03	10.64±1.61
		治疗后	7.37±1.18 [*]	10.41±1.52 [*]	8.50±1.08 [*]

注: 与本组治疗前比较, $*P<0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$ 。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后血清胃肠道激素指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	G-17/ (ng/L)	PG I/ (ng/mL)	PG I/II	ANO1/ (μg/mL)
治疗组	45	治疗前	147.51±7.88	69.81±6.11	6.05±0.31	785.81±11.32
		治疗后	188.95±8.54 ^{*△}	89.69±5.79 ^{*△}	7.63±0.33 ^{*△}	216.02±11.08 ^{*△}
对照组	45	治疗前	148.96±6.39	69.91±6.14	6.04±0.26	788.18±10.97
		治疗后	170.81±7.21 [*]	80.21±5.13 [*]	7.01±0.28 [*]	329.73±11.72 [*]

注: 与本组治疗前比较, $*P<0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$ 。

表4 治疗组与对照组患者中医证候疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	45	22	14	9	80.00 [△]
对照组	45	15	11	19	57.78

注: 与对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

4 讨论

随着饮食结构、社会节奏的改变, DGP的发病率逐年升高。本病的发病机制尚不明确, 多数学者认为与自主神经病变、微血管病变、精神刺激等因素有关。DGP主要症状为胃排空延迟, 胃排空是指胃窦和胃底收缩融合, 抑制幽门和十二指肠收缩, 胃排空需要Cajal间质细胞 (ICC)、肠外自主神经、胃肠平滑肌的共同作用^[5]。引起胃肠道平滑肌功能异常, 导致胃排空延迟的主要原因有: 人体内糖代谢紊乱, 导致血管结构改变, 基膜增厚, 造成血管壁变窄, 局部组织缺血; 细胞内环境改变, 影响了细胞内酶的活性, 神经传导

变差; 各种代谢产物产生过多的氧自由基, 释放炎症因子, 损伤了血管内皮细胞功能^[6]。枸橼酸莫沙比利片是5-羟色胺 (5-HT) 4受体高效选择性激动剂, 作用于消化道的5-HT4受体, 可增加乙酰胆碱的释放, 促进胃肠道蠕动。枸橼酸莫沙比利片不仅能直接作用于消化系统, 也能通过调节胃肠道功能, 改善胃肠道内环境, 促进毒素排出, 缓解DGP患者的不适症状。

糖尿病可归属于中医学“消渴”范畴, 脾胃互为表里, 位居中焦, 脾主运化水谷, 胃主受纳腐熟, 脾胃是气血生化之源, 历代医家认为消渴的发病与脾胃功能失调有着密切联系。DGP可归属于中医学“痞满”范畴, 但与单纯“痞满”有所不同, 该病以“消渴”为基础而发病。消渴日久, 脾胃受损, 脾胃升降失司, 不能维系平衡, 清阳不升, 脾阴不降, 壅塞中焦, 导致痞满; 或消渴久病, 耗气伤阴, 加之情志不遂, 肝郁气滞, 木乘脾土, 造成脾胃气机升降失职; 或过食肥甘厚味, 或忧思过度, 或先天禀赋不足, 引起脾胃虚弱, 中焦失运,

最终导致脾升胃降功能异常。本病属本虚标实之证, 脾虚胃弱为本, 气、痰、瘀、食阻络为标。治疗当以健脾益胃治本, 消痞通络治标, 标本兼顾。王旭教授认为DGP发病多因消渴日久, 脾胃受损, 运化无权, 升降失司则食滞中焦; 消渴日久, 瘀血阻络, 气血运行不畅可致中焦痞满失畅。由此王师确立了益气健脾、通络消痞的治疗大法, 以《太平惠民和剂局方》中的香砂六君子汤为基本方总结出治疗本病的经验方“益气消痞方”^[7]。方中太子参药性平和, 健脾益气、生津润燥, 配伍白术, 既能补脾益气, 又能理中和胃; 茯苓健运脾气、淡渗利湿, 使参术补而不滞, 用之则湿无所聚、痰无由生, 白术与茯

苓相伍, 一燥一渗, 健脾运湿、和中消痞; 法半夏燥湿化痰, 兼和胃止呕、辛散消痞, 与白术合用燥湿助运, 使湿浊除而脾气健; 陈皮理气行滞; 木香辛行苦泄、醒脾和胃, 砂仁健脾化湿、温中止呕, 两药共用调畅中焦气机; 天花粉、葛根生津止渴; 黄连清中焦之火; 鬼箭羽凉血活血。研究表明, 香砂六君子汤不仅能抑制胃黏膜水肿、充血等病变, 预防肠上皮化生的发生, 还能抑制胃蛋白酶及胃酸的分泌, 从而保护胃黏膜, 同时香砂六君子汤也可以起到调节血糖的作用^[8-9]。药理研究证实, 黄连可通过抗氧化应激、促进胰岛β细胞的修复和再生、调节胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 水平等方式

控制血糖^[10-11]。鬼箭羽为凉血化瘀之品,药理研究表明其能显著刺激胰岛素分泌,调节机体血流变,从而达到降糖、减轻神经病变的目的^[12]。

胃泌素是一种由十二指肠近端黏膜细胞合成,胃窦部G细胞分泌的胃肠道激素,是反映胃窦分泌功能的敏感指标,在调节胃肠功能、维持消化道结构完整性方面具有重要作用^[13],其中G-17是最重要且最有活性的胃肠道激素。根据胃蛋白酶原的生化性质和免疫原性可将其分成PG I和PG II两个亚群,PG I和PG II由不同部位的细胞分泌,因此可较好地体现胃黏膜各部位的胃蛋白酶原分泌功能^[14]。G-17和PG被称为是“血清学上的胃镜检查”,目前已被作为筛查早期胃癌和慢性萎缩性胃炎的常用指标之一^[15-16]。同时,早期DGP患者血清G-17和PG水平出现异常,可作为疾病筛查与早期诊断的重要依据^[17]。ICC可控制胃肠自主节律,当胃肠道功能紊乱时,ICC的数量、结构、功能会发生改变。跨膜蛋白16A又称作ANO1,研究发现其在ICC细胞膜上高表达,当ICC结构发生变化时,ANO1的水平也会有所改变^[18]。ANO1是钙激活氯通道(CaCCs)的跨膜转运蛋白,而CaCCs在调节ICC生物活性,参与电流的产生及传导,促进胃肠蠕动力方面发挥重要作用,故ANO1可认为是评价ICC损伤的特异性指标,可用于评估胃肠道功能情况^[19]。

本研究结果表明,治疗后2组患者临床症状均得到明显改善,且治疗组症状改善程度明显优于对照组。治疗后2组患者血糖情况均较本组治疗前有所改善,治疗组优于对照组,表明联合治疗方案能更好地改善患者糖代谢紊乱。治疗后2组患者G-17、PG I、PG I/II水平升高,ANO1水平降低,且治疗组改善程度优于对照组,表明联合治疗方案有助于促进胃肠道分泌功能恢复,使ICC损伤得以缓解。综上,在枸橼酸莫沙比利片基础上加用益气消痞方可显著缓解糖尿病胃轻瘫中虚络阻证患者临床症状,并能进一步改善糖代谢紊乱,调节胃肠道激素,促进胃肠功能恢复。但本次研究的样本数有限,随访周期较短,拟继续收集样本并进行远期疗效评估,同时开展益气消痞方重要药味之间的相互作用机制研究。

参考文献

- [1] 周锐,陈婉薇,李克嵩,等.针灸治疗糖尿病性胃轻瘫的网状Meta分析[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(10):1535.
- [2] 陈冬梅,田新丽,高洁,等.糖尿病并发胃轻瘫发病机制、诊断及治疗新进展[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(11):1354.
- [3] 宁光,周智广.内分泌内科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2014:156.
- [4] 郑筱萸.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.
- [5] 李思,杨元庆,周星娅,等.基于胃肠激素水平变化探讨调理脾胃针法治疗糖尿病性胃轻瘫的疗效机制[J].天津中医药,2021,38(4):474.
- [6] 张羽.促胃肠道动力药治疗糖尿病胃肠功能紊乱的临床治疗效果探讨[J].中国全科医学,2017,20(S3):79.
- [7] 俞烨晨,杨帆,王莞秋,等.“益气消痞方”联合西药治疗糖尿病胃轻瘫30例临床研究[J].江苏中医药,2019,51(9):30.
- [8] 陈伦,祁佳,张宇锋,等.香砂六君子汤治疗糖尿病性胃轻瘫临床疗效对比研究[J].西部中医药,2016,29(7):90.
- [9] 赵静,万芳竹,崔德芝.香砂六君子汤治疗糖尿病胃轻瘫系统评价[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(8):161.
- [10] 官常荣,朱英标,叶一萍,等.黄连素治疗2型糖尿病疗效评价及安全性研究[J].中国现代医生,2017,55(3):82.
- [11] 盖晓红,刘素香,任涛,等.黄连的化学成分及药理作用研究进展[J].中草药,2018,49(20):4919.
- [12] 李宇.鬼箭羽对血瘀证2型糖尿病患者血脂和血液流变学的影响[J].中医临床研究,2015,7(16):18.
- [13] MALIK T H, SAYAHAN M Y A, AL AHMED H A, et al. Gastric intestinal metaplasia: an intermediate precancerous lesion in the cascade of gastric carcinogenesis[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2017, 27(3):166.
- [14] 胡丽波,谢津璧,万坚,等.血清胃蛋白酶原及胃泌素在胃部疾病中的表达及意义[J].胃肠病学和肝病杂志,2015,24(3):281.
- [15] 李海霞,陈坤,张可名,等.血清胃蛋白酶原和胃泌素-17检测对胃癌早期诊断价值研究[J].中国实验诊断学,2017,21(7):1172.
- [16] 杨建华,王炳华,林勇.血清胃蛋白酶原和胃泌素-17对萎缩性胃炎及胃癌患者诊断价值[J].现代检验医学杂志,2016,31(3):51.
- [17] 张俐.老年糖尿病合并胃轻瘫患者血清胃蛋白酶原、胃泌素-17的变化水平研究[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(36):102.
- [18] GOMEZ-PINILLA P J, GIBBONS S J, BARDSLEY M R, et al. Ano1 is a selective marker of interstitial cells of Cajal in the human and mouse gastrointestinal tract[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2009, 296(6):1370.
- [19] COBINE C A, HANNAH E E, ZHU M H, et al. ANO1 in intramuscular interstitial cells of Cajal plays a key role in the generation of slow waves and tone in the internal anal sphincter[J]. J Physiol, 2017, 595(6):2021.

第一作者:俞烨晨(1992—),男,博士研究生在读,住院医师,研究方向:内分泌代谢性疾病的临床研究。

通讯作者:王旭,医学博士,教授,主任中医师,博士研究生导师。njzywangxu@126.com

收稿日期:2021-11-29

编辑:傅如海 蔡强