维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)04－0487－04

替勃龙改善绝经期功能性消化不良症状

古　赛，唐承薇

(重庆医科大学临床学院消化内科，重庆　400016)

【摘　要】目的:探讨替勃龙能否改善绝经期功能性消化不良患者临床症状及其相关机制。方法:143 例绝经期功能性消化不良患者随机分成 3 组,分别给予替勃龙、西沙必利及替勃龙＋西沙必利,治疗 4 周,观察治疗前后各组患者上腹胀痛、餐后胀满、早饱、嗳气等临床症状积分的变化。在随机分成的 3 组中再随机各抽出 20 例患者治疗前后测定胃 30min 排空率及胃半排空时间,观察治疗前后胃动力的变化。结果:3 组药物治疗后 2 周和 4 周上腹胀痛、餐后胀满症状积分均明显下降。西沙必利治疗后 2 周和 4 周对早饱、嗳气症状无明显缓解,替勃龙及替勃龙＋西沙必利则对所观察的所有症状均有明显缓解,替勃龙改善早饱和嗳气症状优于西沙必利,但与西沙必利合用无增强效应。3 种药物治疗后,胃 30min 排空率均明显增加、胃半排空时间缩短,与治疗前比较有显著差异($P<0.05$),但 3 种治疗方案之间无显著性差异($P>0.05$)。结论:替勃龙能通过增强胃动力,明显改善部分绝经期功能性消化不良患者的临床症状,疗效优于促动力药。

【关键词】功能性消化不良;替勃龙;绝经期;胃动力

【中国图书分类法分类号】R573.5　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2002－12－19

Tibolone relieves the symptoms of functional dyspepsia in menopausal women

GU Sai, et al

(*Department of Gastroenterology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the effect of tibolone on the symptoms of functional dyspepsia in menopausal women. *Methods*: 143 menopausal patients with functional dyspepsia were divided into 3 groups at random. They were treated with tibolone or cisapride or both drugs respectively for 4 weeks. The scores of symptoms including epigastric pain and fullness, abdominal distention after meal, early satiety and belching were recorded before and after 2 or 4 weeks' treatment. From the 3 guoups we drew out 20 patients at random. The gastric emptying was measured before and after 4 weeks' treatment respectively. *Results*: The symptoms of epigastric pain and fullness, abdominal distention after meal were improved after 2, 4 weeks' treatment in three groups. Either tibolone or tibolone combined with cisapride remarkably relieved early satiety and belching, but no response was observed in the treatment of cisapride. The combination of tibolone and cisapride did not show better effect than tibolone treatment alone. The 30－min gastric emptying rates of all groups were significantly improved ($P<0.05$) after 4 weeks' treatment. No difference was observed between three groups ($P>0.05$). *Conclusion*: Compared with cisapride, tibolone can increase gastric emptying and show better relief for the symptoms of functional dyspepsia in menopausal patients.

【Key words】Functional dyspepsia; Tibolone; Menopause; Gastric emptying

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一类无器质性病变、但部分患者症状顽固、可严重影响生活质量的疾病。这类患者为明确诊断或摆脱痛苦常四处求医,消耗大量医疗资源,却仍在痛苦中不得解脱。据报导,FD 患者在人群中约占 20%,在消化内科门诊患者中占 50%左右[1,2]。

我们观察到,绝经期妇女在 FD 患者中占相当大比例,一些绝经期 FD 妇女仅用促动力药并不能很好地改善其 FD 症状。由于这个年龄段的妇女机体生理功能与生育期年龄妇女有很大差别,其发生 FD 的机制可能有别于生育期年龄妇女。因此,本研究用具有雌孕雄激素作用的替勃龙(含 7－甲基异炔诺酮)与具有促胃肠动力作用的西沙必利治疗绝经期 FD,比较其对胃动力和临床症状的改善情况。

作者介绍:古　赛(1967－　),女,主治医师,硕士,
主要研究方向:胃肠动力。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1 材料与方法

1.1 研究对象

绝经期妇女(停经≥1 年),均按 1999 年罗马Ⅱ共识标准[3]确诊为 FD 患者,所有入选者均为动力障碍样型。所有患者均同意参加本研究。

1.2 材料

西沙必利(cisapride),商品名:普瑞博思,西安杨森公司产品。替勃龙(tibolone,含 7-甲基异炔诺酮),购自南京欧家农公司。

1.3 方法

1.3.1 分组 143 例(年龄 55.2±6.03 岁)绝经期 FD 患者随机分为 3 组,替勃龙组:46 例,替勃龙 2.5mg/d,每晚服用。西沙必利组:42 例,西沙必利 5mg/次,3 次/d,餐前 30min 服用。替勃龙+西沙必利组:47 例,替勃龙 2.5mg/d,每晚服用;西沙必利 5mg/次,3 次/d,餐前 30min 服用。3 组疗程均为 4 周。并在 3 组中再随机各抽出 20 例患者测定治疗前后胃排空率及胃半排空时间。治疗期间停服其它药物。

1.3.2 参照文献制定临床症状积分[4] 每例患者治疗前、治疗后 2 周及 4 周分别行症状积分评定。症状包括上腹胀痛、餐后胀满、早饱、嗳气 4 项,必须具有 2 项或 2 项以上症状,且至少一种症状积分达到 3 分。积分评定标准:0 分:无症状;1 分:经提醒后患者可意识到症状存在;2 分:患者意识到症状存在,但正常活动未受到限制;3 分:患者有症状,且正常活动受限制。

1.3.3 胃排空测定 3 组 FD 患者分别于治疗前、后 4 周用核素显像测定胃排空。方法:空腹 12h,给予 ^{99m}Tc-DTPA 标记的 300ml 饮用水(2min 内饮完),立即再饮 200ml 温开水,仰卧位,用 γ 照相机(SIEMENS DIACAM),单探头,1 帧/2min,至胃内放射性大部分排除为止[5]。用数学模拟方法,计算胃 30min 排空率及胃半排空时间。

1.4 统计学处理

数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,3 组治疗前与治疗后 2 周、4 周的症状积分比较及胃动力指标比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有显著性。

2 结 果

进入本研究的患者 143 例,135 例完成本研究,8 例因外出、交通不便未能完成本研究。替勃龙、替勃龙+西沙必利和西沙必利 3 组药物治疗后 4 周的症状平均缓解率分别为 76.1%、83.0%和 61.3%。

3 组药物治疗后 2 周和 4 周上腹胀痛、餐后胀满症状积分均明显下降。西沙必利治疗后 2 周和 4 周对早饱、嗳气症状无明显缓解,替勃龙及替勃龙+西沙必利则对所观察的所有症状均有明显缓解(图 1~4)。治疗 4 周时,各组症状积分及积分下降百分率见表 1。替勃龙改善上腹胀痛和餐后胀满症状与西沙必利无显著性差异,替勃龙改善早饱和暖气症状优于西沙必利,但与西沙必利合用无增强效应。

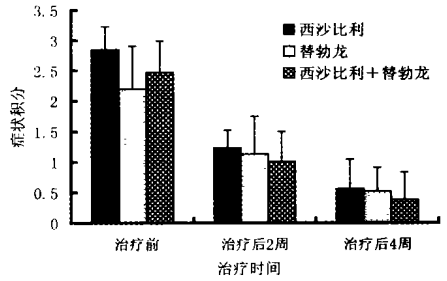


图 1 上腹胀痛症状缓解情况

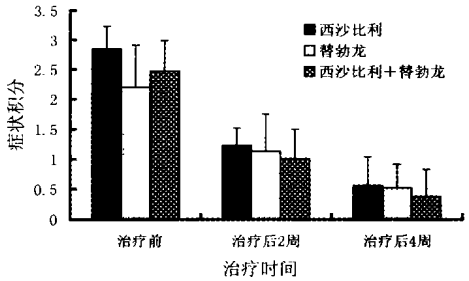


图 2 餐后胀满症状缓解情况

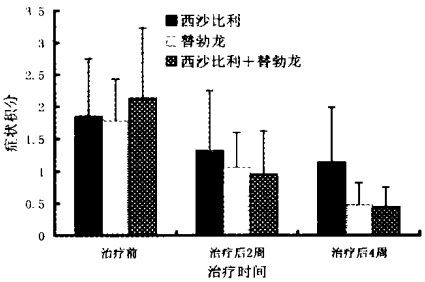


图 3 早饱症状缓解情况

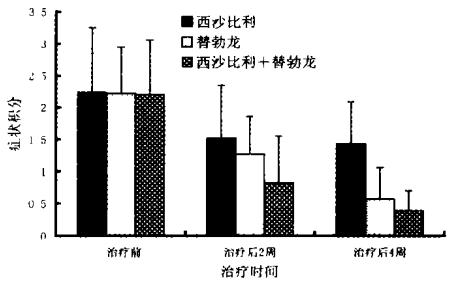


图 4 嗳气症状缓解情况

表 1 3 组药物治疗后 4 周症状缓解百分率(%)

分 组	上腹胀痛	餐后胀满	早饱	嗳气
西沙必利	76.56	80.35	38.38	36.16
替勃龙	70.79	76.36	73.03	74.32
替勃龙+西沙必利	82.08	84.62	79.34	82.23

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 3 组治疗前后胃排空率、胃半排空时间比较

项 目	治疗前			治疗后		
	替勃龙	西沙必利	替勃龙 + 西沙必利	替勃龙	西沙必利	替勃龙 + 西沙必利
胃 30min 排空率%	48.86 ± 14.86	49.39 ± 17.28	47.07 ± 16.40	60.87 ± 12.18*	63.93 ± 5.19*	62.13 ± 11.25*
胃半排空时间(min)	38.66 ± 21.26	38.09 ± 24.55	42.49 ± 25.62	25.45 ± 6.60*	21.05 ± 4.42*	22.46 ± 6.86*

治疗前后比较 $P^* < 0.05$

替勃龙、西沙必利或替勃龙 + 西沙必利使胃 30 min 排空率分别较治疗前明显增加约 12.01 (24.6%)、14.54(29.4%)和 15.06 (32%), ($P < 0.05$);比较 3 组间胃 30min 排空率的增加幅度,未发现有显著差异($P > 0.05$)(表 2)。

替勃龙、西沙必利或替勃龙 + 西沙必利使胃半排空时间分别缩短 13.21 min(34.2%)、17.04 min (44.7%)和 20.03 min(47.1%)。比较二组间胃半排空时间的降低幅度,未发现有显著差异($P > 0.05$)(表 2)。

3 讨 论

一般动力障碍样型 FD 患者用促动力药西沙必利治疗后 4 周症状总缓解率为 92.99%[6]。本文结果显示,尽管绝经期 FD 患者用西沙必利治疗后可改善上腹胀痛等症状,但症状缓解率(61.3%)低于非绝经期 FD 患者。由于西沙必利可促进胃肠肌间神经丛节后纤维末梢释放乙酰胆碱,从而增加食管下端括约肌张力、加强胃的收缩,尤其是胃窦的收缩,增加胃排空以及胆囊平滑肌收缩[7,8],故在治疗动力障碍样型 FD 中获得良好疗效。但由于其对绝经期动力障碍样型 FD 患者早饱、嗳气症状改善不明显,提示应考虑这些患者特殊的生理特点,在治疗思路上有所调整。为此,我们用替勃龙治疗绝经期 FD,发现其在增强胃动力,促进胃排空作用方面与西沙必利相当,且改善临床症状上又优于西沙必利,尤其对早饱、暖气等症状具有更好的疗效。

关于雌、孕激素对胃动力的影响,文献报道并不一致[9,10],这与研究方法、对象不同有关。本研究认为替勃龙可显著增加绝经期 FD 患者胃排空,效果与西沙必利相当,但两者联合无增强作用。替勃龙是具有雌、孕、雄三种激素活性的甾体药物[11],它对胃排空的促进作用究竟是通过这 3 种激素中的哪一种还是需要 3 种激素协同作用,尚有待进一步研究。

女性进入绝经期后,由于卵巢功能逐渐衰退,雌激素水平明显降低,导致生殖内分泌、神经系统等功能紊乱,可产生多种躯体或精神方面的临床症状[12~14]。如果脑 - 肠轴某些环节出现异常,将出现消化道动力障碍或内脏感觉阈值减低,这两者均可能为绝经期 FD 发病机制的重要环节。

替勃龙是具有雌、孕、雄 3 种激素活性并和不同激素受体具有不同亲和力的一种高度组织特异性甾体[11]。与传统的激素替代治疗不同,它在体内的雌激素活性形式并非为雌二醇(Estradiol, E_2),口服后血中雌激素水平仅轻度升高[15],从而避免血中高雌激素水平对胃排空直接的延缓作用[16]。替勃龙还可通过减少性激素结合球蛋白而增加游离的雄激素,从而协同增强雌激素对情绪方面的改善[17]。

对绝经期综合征患者采用小剂量雌、孕激素替代治疗,可抑制垂体促性腺激素的分泌,促使下丘脑 β - 内啡呔合成和分泌,使中枢 β - 内啡呔水平升高,从而抑制儿茶酚胺的分泌,有效缓解绝经期综合征症状[18,19]。尽管作用机制还并不清楚,本研究结果已提示,作为绝经期综合征一部分的绝经期 FD,可通过小剂量雌、孕激素替代治疗而获得较好的临床疗效。

相对于更年期,绝经期妇女全身症状较少,而功能性消化不良症状则较突出。立足于全身代谢的调整,通过给以小剂量雌、孕激素替代治疗,不仅可有效改善 FD 症状,也有助于预防绝经后骨质疏松、心血管疾病等。

参 考 文 献

[1] Drossman DA, Richter JE, Talley NJ, et al. The functional gastrointestinal disorder[J]. Boston: Little Brown Co, 1994; 1: 74.

[2] 李增裂. 消化不良和临床流行病学[J]. 中国实用内科杂志, 1995; 15: 5 - 6.

[3] Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al. Functional gastroduodenal disorder[J]. Gut, 1999; 45(Suppl 2): Ⅱ37 - Ⅱ42.

[4] 朱爱国, 许国铭, 李兆申, 等. 铝碳酸镁和西沙必利对胆

维普资讯 http://www.cqvip.com

汁反流胃炎的疗效及胃内胆汁的影响[J]. 中华消化杂志,2000;20:105－107.
[5] 潘中允,主编. 简明核医学[M]. 第 2 版,北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1994;83.
[6] 全国西沙必利多中心临床试验协作组. 西沙必利治疗功能性消化不良的多中心临床疗效观察[J]. 中华内科杂志,1995;3:180－184.
[7] Marzio L, Pifelice F, Laico MG, et al. Gallbladder hypokinesia and normal gastric emptying of liquids in patients with dyspeptic symptoms[J]. Dig Dis Sci, 1992;37:262－267.
[8] 于长久. 香砂养胃丸、西沙必利治疗功能性消化不良的疗效研究[J]. 实用中西医结合杂志,1998;11:855.
[9] Caballero－Plasencia AM, Valenzuela－Barranco M, Martin Ruiz JL, et al. Are there changes in gastric emptying during the menstrual cycle? [J]Scan J Gastroenterol, 1999;34:772－776.
[10] Mathias JR, Clench MH. Relationship of reproductive hormones and neuromuscular disease of the gastrointestinal tract [J]. Dig Dis, 1998;16:3－13.
[11] Palacios S. Tibolone: What does tissue specific activity mean[J]? Maturitas, 2001;37:159－165.
[12] 李大金. 中药复方对更年期综合征妇女生殖内分泌－免疫功能调节[J]. 上海免疫杂志,1995;15:257－260.
[13] Hirokawak, Utsuyamak, Kurashimac, et al. Aging and immunity[J]. Acta Pathol Jpn, 1992;42:537－548.
[14] 俞 瑾,李超荆. 更年春治疗更年期综合征的临床和药理研究－对神经生殖内分泌免疫网络的调节[J]. 生殖医学杂志,2000;9:270－271.
[15] 薛加强,林守清,魏 扬,等. 激素替代治疗对绝经期妇女血清 E_2、阴道及子宫内膜的影响[J]. 江苏医药,1998;24:309－312.
[16] William R, Hutson, Richard L, et al. Influence of gender and menopause on gastric emptying and motility[J]. Gastroenterology, 1989;96:1－17.
[17] Doren Ⅲ, Rubig A, Coelingh Bennink HJ, et al. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treatment with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy[J]. Fertil Steril, 2001;75:554－559.
[18] 顾振纶,卞春甫,张银娣,主编. 医学药理学[M]. 第 2 版,北京:科学出版社,1998;315.
[19] Rivier C. In vivo CRH－induced secretion of ACTH, β－EP and corticosterone[J]. Endocrinclogy, 1982;110:272－278.

(上接第 486 页)

作者用本法动态测定了病毒性心肌炎小鼠心肌腺苷酸含量。结果发现 CVB_3 感染早期(第 3 天)ATP、ADP 和 AMP 含量无明显变化,急性期(第 14 天)明显降低,急性期后(第 30 天)心肌 ATP、ADP 和 AMP 含量仍明显低于健康对照组。从而证实病毒性心肌炎心肌存在能量生成障碍。

腺苷酸是生物材料中一种不稳定化合物,容易分解,所以在处理样品时应力求迅速。作者尝试将心肌组织贮存于液态氮,结果显示在 1 月内能有效地保存心肌腺苷酸含量。液氮贮存不仅有利于将不同时间的心肌组织集中成批进行分析、节约时间、降低实验成本,而且还可以减少日间 RSD。冰浴中匀浆,低温离心,上清液直接进样分析,避免高温煮沸等措施均有益于避免腺苷酸分解、保证测定结果的准确性。

参 考 文 献

[1] Juengling E, Kammermeier H. Rapid assay of adenine nucleotides or creatine compounds in extracts tissue by paired－ion reverse－phase high performance liquid chromatography[J]. Anal Biochem, 1980;102:358－360.
[2] 王洛四. 高效液相色谱法分析腺苷酸[J]. 军事科学院院刊,1998;13(3):203－205.
[3] Jones DP. Determination of pyridine dinucleotides in cell extracts by high performance liquid chromatography[J]. J Chromatogr, 1981;225:446－449.
[4] Werner A, Grune J, Siems W, et al. Nucleotides and aldehyde analysis by HPLC for determination of radical induced damage[J]. Chromatographia, 1989;28:65－69.
[5] 张新明. 一种简便、灵敏测定腺苷酸的高效液相色谱法[J]. 分析仪器,1991;4:45－47.
[6] 顾建国,荣 沛,王义明,等. 反相 HPLC 法测定大鼠梗塞心肌组织中 ATP、ADP 与 AMP[J]. 中国药科大学学报,1989;20(2):103－106.