DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.05.050
第23卷第5期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 5
2001年5月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE May. 2001

文章编号:1000-5404(2001)05-0593-03

论著

口服莫沙必利治疗功能性消化不良的随机对照试验

达四平[1],赵晓晏[1],李宜辉[1],苏红媛[2],邓居有[2] (第三军医大学附属新桥医院:[1]消化内科;[2]核医学科;重庆 400037)

提 要:目的 观察新型促胃肠动力药莫沙必利(胃5-HT_4受体促进剂)对功能性消化不良(FD)的随机对照试验。方法 FD患者42例,随机分为试验组(21例,服枸橼酸莫沙必利片)和对照组(21例,服吗叮啉片)。采用GCP标准,双盲法观察,在实验开始前、服药第14、28天记录症状变化及副作用发生情况。随机抽取部分患者于实验开始前和结束时做^{99M}Tc胃排空试验。结果 莫沙必利对FD症状的疗效与吗叮啉组相当($P>0.05$)。^{99M}Tc胃排空测定发现莫沙必利组治疗后的半排时间(45.05±12.21) min缩短,120 min残留率(29.73%±8.51%)减少($P<0.05$),两组病例未发现毒副反应。结论 莫沙必利对于FD疗效良好,对胃排空延迟有良好疗效,安全度高。

关键词:消化不良/药物疗法;胃肠活动;胃排空;药代动力学
中图法分类号:R570.53;R95 文献标识码:A

RCT on the therapautical effect of mospride citrate in functional dyspepsia

DA Si-ping, ZHAO Xiao-yan, LI Yi-hui, SU Hong-Yuan, DENG Ju-you (Department of Gastroenterology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To observe the curative effect and side effect of the gastrokinetic agent mosapride citrate by RCT. Methods 42 cases of functional dyspepsia (FD) were divided into two groups randomly, the group of mosapride(21 cases): orally administrated mosapride, 5mg, t.i.d for 4 weeks, and the control (21 cases): orally administrated domperidone, 5mg, t.i.d for 4 weeks. Symptoms and side effects were recorded before and at d 14, d 28 after administration of the medicines according to GCP and double blind priciple. Gastric empting test was also carried out in randomly selected patients. Results Mosapride and domperidone were significantly effective on alleviating symptoms of the patient with FD. In mosapride treated group the half emptying time was shortened and the 120 min remain rate was reduced. No side effect was found. Conclusion These results suggest that mosapride 5 mg t.i.d. is effective and safe on alleviating symptoms of patients with FD and improving the gastric empting time.

Key words: dyspepsia/drug therapy; gastrointestinal motility; gastric emptying(^{99M}Tc); pharmacokinetic

胃排空障碍是功能性消化不良(Functional dyspepsia, FD)的重要病理基础之一,胃排空受胃平滑肌细胞电活动状态、交感神经、副交感神经、肽能神经纤维和多种胃肠道激素等多种因素控制、调节。多潘立酮(Domperidone,吗叮啉)是选择性多巴胺受体拮抗剂,有促进胃和小肠运动,同时阻止多巴胺诱导的直肠乙状结肠收缩和胃—结肠反射,既可缓解病人上腹痛、腹胀等症状,又无脐周痉挛性疼痛和腹泻等副反应,但可致高泌乳素血症,是该药的缺点。莫沙必利(Mosapride)为胃和十二指肠5-羟色胺4(5-hydroxy tryptamine 4, 5-HT_4)受体促进剂,间接促进胆碱能神经递质以增强胃和十二指肠运动,对空肠、回肠、大肠运动无促进作用。同位素(^{99M}Tc或^{111}In)胃排空实验是判别胃排空障碍和胃动力药临床疗效的金标准,胃排空障碍主要表现为胃半排时间延长和单位时间内胃内放射性残留增加。本研究采用GCP标准、随机双盲法(Random controlled trial, RCT)观察莫沙必利的临床疗效,同时以^{99M}Tc胃排空试验观察其促进胃排空的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 病例选择 FD患者符合以下条件者可作为试验对象:①具有上腹不适、上腹疼痛、餐后饱胀、早饱、烧心、反酸、嗳气、恶心、呕吐等症状4周以上者。②年龄18~65岁。③试验前1周内经胃镜、B超、实验室等检查排除了肿瘤、溃疡病、上胃肠道中、重度炎症及肝、胆、胰等疾患者。④无其它严重躯体疾病及肠易激综合症等影响症状观察者。⑤同意单用试验药物治疗并定期检查者。

1.1.2 病例排除标准 ①因器质性病变难以坚持随访者。②有其它需服抗胆碱药治疗的疾病。③其它可能影响药物疗效及副作用观察的因素。④妊娠及哺乳期妇女。⑤精神病患者。⑥酗酒及药物成瘾者。⑦对该类药物过敏者。

1.1.3 剔除病例标准 ①因故中断治疗,未满疗程者。②试验期间同时服用制酸药、粘膜保护剂、精神药物、抗胆碱能药或其它胃肠动力药,或接受其它治疗者。③试验过程中怀孕者。④因不良反应停药者,不纳入疗效分析,但应纳入不良反应统计。若化验异常应追踪至恢复正常。

1.2 试验方法

1.2.1 本实验方案经我院医学伦理委员会讨论同意,并签署批准书。所有入选病人均签署知情同意书。

1.2.2 试验开始前每例患者均应作胃镜、肝胆胰脾B型超声波及心电图检查,做血、尿、粪三大常规、肝功能、肾功能、血糖及血脂检查,各项检查无异常者正式纳入实验。

1.2.3 将功能性消化不良患者随机分为两组 试验组(枸橼酸莫沙必利片5 mg/次)对照组(吗叮啉片10 mg/次)同时服药,t.i.d,饭前服,连用4周。两药制成外观一致,仅以瓶签"(A)""(B)"区别。

1.2.4 随机抽取部分患者于实验开始前和结束时(第28天)做同位素胃排空试验。胃排空试验方法:试验餐为69 g芝麻糊煮

作者简介:达四平(1960—),男,天津市人,硕士,主治医师,讲师,主要从事胰腺癌免疫诊断和功能性消化不良治疗方面的研究,发表论文8篇。
电话:(023)68755000-74604
收稿日期:2000-12-14;修回日期:2001-03-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

成的粥加入 1 mCi(37 MBq)^{99M}Tc-DTPA，混匀，总体积 300 ml。γ-相机探头配置低能通用准直器，能峰 140 Kev，窗宽 20%，矩阵为64×64，放大系数为 1.5。受检者空腹 12 h，5 min 内服完试验餐，立即仰卧于探头下，视野包括全胃，同时启动计算机系统，以 1 帧/min 动态采集 120 min。利用 ROI 技术勾画出最大胃影轮廓，作出经本底与衰减校正后的胃时间-放射性曲线，记录 120 min 残留率，并计算胃内容物半排空时间。

1.2.5 在服药第 14、28 天，各随访 1 次，记录症状变化情况及有无副作用发生。复查心电图、血尿粪三大常规、肝肾功能、血糖及血脂。试验治疗期间，患者不能服用其它胃肠病药物。

1.2.6 疗效观察及评定标准采用 GCP(Good Clinical Practice)标准。试验治疗中，注意观察有无神经及锥体外系症状、泌乳、腹痛、腹泻、口渴、倦怠、心悸、心前区痛和气短等不良反应。对出现"副作用"或检验异常时，应进行随访，设法分清不良反应与服药的关系。

1.3 统计学分析

采用 t 检验及 χ^2 检验。

2 结果

莫沙必利组与吗叮啉组在人数、年龄、性别、吸烟率、饮酒率、饮茶率和治疗前总评分等方面差异均无显著性($P>0.05$)。两组参加同位素胃排空病人在人数、年龄、性别、吸烟率、饮酒率、饮茶率和治疗前总评分等方面差异均无显著性($P>0.05$)。

莫沙必利与吗叮啉症状缓解情况见表 1。莫沙必利对功能性消化不良症状的第 14、28 天显效率和总有效率与吗叮啉组相当($P>0.05$)。其中，两组均对上腹饱胀、进食减少、早饱等症状疗效显著且第 28 天疗效优于第 14 天疗效($P<0.05$)。莫沙必利和吗叮啉胃排空测定结果，见表 2。

表 1 莫沙必利与吗叮啉症状缓解情况比较

Tab 1 Comparison on the remissionn of symptoms by mosapride or domperiddone

Symptom	Remissionn condition of 14 d		Remissionn condition of 28 d	
	Mosapride	Domperiddone	Mosapride	Domperiddone
Upper abdomen pain	10/21	10/19	14/21	13/19
Upper abdominal distention	10/12	8/11	11/12	10/11
Eructation	9/14	10/15	12/14	13/15
"Heartburn" sensation	5/9	6/11	6/9	8/11
Anorexia	3/5	3/7	4/5	5/7
Nausea	6/9	6/8	9/9	8/8
Vomiting	4/4	3/3	4/4	3/3
Early full	13/20	11/19	17/20	14/19

表 2 莫沙必利和吗叮啉胃排空结果($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Result of gastric emptying(^{99M}Tc) of mosapride and domperiddone($\bar{x}\pm s$)

	n	T1/2(t/min)		Remain rate of 120min(%)	
		Pre-cure	28 d post-cure	Pre-cure	28 d post-cure
Mosapride	11	63.11±16.06	45.05±12.21 *	35.10±12.98	29.73±8.51 *
Domperiddone	10	57.80±18.95	51.78±20.42	34.60±12.20	32.20±19.36

*: $P<0.05$ *vs* pre-cure of mosapride

两组病例未发现毒副反应。本试验预选功能性消化不良患者 44 名，1 例患者症状好转要求退出，1 例患者拒绝来院复查，原因不明，均剔除。

3 讨论

FD 是一种非常多见的症侯群，几乎每人一生中都曾有过或轻或重的消化不良的症状。国外统计资料表明，FD 患者为内科病人总数的 2%～3%，占消化系疾病患者的 25%～40%[1]，我国尚无本病患病率的报告。FD 临床上患者诉说很多上腹不适症状，诸如隐痛、嗳气、饱胀、反酸、烧心、食欲减返、便秘或腹泻等。但是检查时除了可能有轻度胃炎征象外，往往无其他异常发现。FD 发病机制仍未完全明了，目前公认与胃十二指肠慢性炎症、幽门螺杆菌感染、上胃肠道运动功能障碍和精神因素等多种因素有密切的关系[2～5]，其中胃动力障碍为主要原因之一[3]，因此，胃肠促动力药的应用是目前主要的治疗手段之一[6]。枸橼酸莫沙必利为作用于 5-HT$_4$ 的促动力药，其特点是受体作用特异性强，对 5-HT$_4$ 受体有高度亲和性，对 5-HT$_1$、5-HT$_2$、多巴胺 D$_2$、α_1、α_2 受体均无亲和性。对 5-HT$_3$ 受体仅有微弱亲和性。莫沙必利通过兴奋胃肠道 5-HT$_4$ 受体，刺激乙酰胆碱释放，从而增强胃肠道运动。该品主要作用部位是胃及十二指肠，对小肠和结肠基本无作用[7,8]。国外 Ruth 等[9]用莫沙必利治疗胃食管反流性疾病取得满意疗效。本组资料显示莫沙必利片 5 mg，t.i.d 能有效缓解功能性消化不良的各种症状，28 d 疗效优于 14 d 疗效，特别对上腹饱胀、进食减少和早饱疗效尤为突出，与吗叮啉组疗效相当。虽然对恶心、呕吐症状缓解率高，但是含此类症状的患者数量少，有待进一步扩大样本进行临床研究。

同位素胃排空测定结果提示，莫沙必利对于胃动力减缓、胃排空延迟有良好疗效，莫沙必利组治疗前、后的半排时间和 120 min 残留率分别差异显著($P<0.05$)。

本组结果还显示莫沙必利未出现促进泌乳激素分泌、腹泻、痉挛性疼痛、心电图 QT 间期延长的作用，这与其对 5-HT$_4$ 受体作用特异性强、单纯促进胃排空有关[10,11]。

综上所述，莫沙必利对于胃动力减缓、胃排空延迟有良好疗效，显著改善消化不良症状，且副作用小，安全度高，未发现明显不良反应，临床推荐的常用剂量为 5 mg，3 次/d。

参考文献：

[1] Andriulli A, Gullini S, Guslandi M, *et al*. Dyspepsia: a reappraisal problen[J]. Recenti Prog Med, 1998, 89(6): 316－328.

[2] Lai S T, Fung K P, Ng F H, *et al*. A quantitative analysis of symptoms of non-ulcer dyspepsia as related to age, pathology, and Helicobacter infection [J]. Scand J Gastroenterol, 1996, 31(11): 1 078－1 082.

[3] Urbain J L, Vekemans M C, Parkman H, *et al*. Dynamic antral scintigraphy to characterize gastric antral motility in functional dyspepsia[J]. J Nucl Med, 1995, 36(9): 1 579－1 586.

[4] Kairemo K J, Koskenpato J, Korppi Tommola E T, *et al*. A dual-tracer method for studying intragastric distribution and gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia[J]. Nucl Med Commun, 1998, 19(2): 143－147.

[5] Rosenstock S, Kay L, Rosenstock C, *et al*. Relation between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal symptoms and syndromes[J]. Gut, 1997, 41(2): 169－176.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[6] Yeoh K G, Kang J Y, Tay H H, *et al*. Effect of cisapride on functional dyspepsia in patients with and without histological gastritis: a double-blind placebo-controlled trial[J]. J Gastroenterol Hepatol, 1997, 12(1): 13—18.
[7] Yoshida N. Pharmacological effects of the gastroprokinetic agent mosapride citrate[J]. Nippon Yakurigaku Zasshi, 1999, 113(5): 299—307.
[8] Sakurai-Yamashita Y, Takada K, Takemura K, *et al*. Ability of mosapride to bind to 5-HT_4 receptor in the human stomach[J]. Jpn J Pharmacol, 1999, 79(4): 493—496.
[9] Ruth M, Hamelin B, Rohss K, *et al*. The effect of mosapride, a novel prokinetic, on acid reflux variables in patients with gastro-oesophageal reflux disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 1998, 12(1): 35—40.
[10] Carlsson L, Amos G J, Andersson B, *et al*. Electrophysiological characterization of the prokinetic agents cisapride and mosapride *in vivo* and *in vitro*: implications for proarrhythmic potential[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1997, 282(1): 220—227.
[11] Kii Y, Ito T. Effects of 5-HT_4-receptor agonists, cisapride, mosapride citrate, and zacopride, on cardiac action potentials in guinea pig isolated papillary muscles[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1997, 29(5): 670—675.

（编辑　谢义霞）

文章编号：1000-5404(2001)05-0595-01

个案与短篇

遗传性共济失调一家系报道

Report a family tree of hereditary ataxia

陈康宁，史树贵，张　帆　（第三军医大学附属西南医院神经内科，重庆 400038）

患者，女，36 岁，自 23 岁始出现行走不稳（其母亲起病年龄为 33 岁）。症状逐渐加重，起病后 6～7 年，发展至不能独立行走，日常生活不能自理。并渐进出现四肢发硬伴关节疼痛、完全行走不能。近两年来出现言语含混不清。神经系统查体：粗测智力正常。双眼可见持续性的水平性眼球震颤。余颅神经检查未见明显异常。四肢明显的肌肉萎缩，肌力Ⅳ级，肌张力高。共济及平衡功能差。肢体感觉未见异常。四肢腱反射亢进，双侧病理征（＋）。

其家系的起病年龄为 20 岁左右，子代的起病年龄较父代早。均以行走不稳起病，渐进出现双手的意向性震颤、四肢肌张力增高、行走不能，通常 40 岁左右因感染而死亡。遗传谱见图 1。

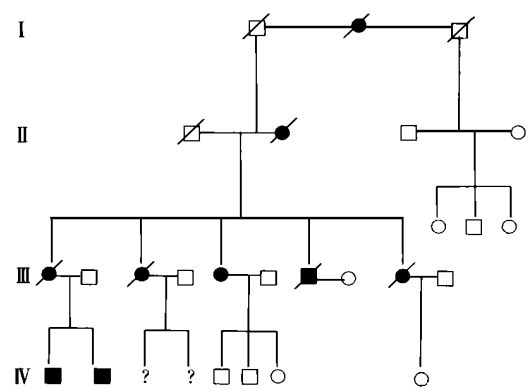


图 1　遗传性共济失调家系图

●：女性患者；○：女性正常人；□：男性正常人；■：男性患者；◇：已死亡女性正常人；◉：已死亡女性患者；◧：已死亡男性患者；◇：已死亡男性正常人

作者简介：陈康宁（1963—），男，博士，副主任医师，副教授，主要从事脑血管病及神经症方面的研究，发表论文 26 篇。电话：(023)68754154

收稿日期：2000-02-14；修回日期：2000-08-24

讨论

遗传性共济失调是一组以共济失调为临床主症，病理上以脊髓、小脑变性为特征的少见的神经系统遗传病。该病散在的病例报告较多，而较完整的家系报道较少见。

遗传性共济失调患病率为（1.1～3.7）×10^{-5}。一般以 Friedreich 共济失调、遗传性痉挛性共济失调及痉挛性截瘫较常见。其发病机制尚不清楚，其诊断及分类仍主要依赖临床表现。近两年来，分子生物学研究表明该病遗传特征符合动态突变的遗传特点。Ristow 等[1]发现，Friendreich 共济失调与 X25 编码的线粒体蛋白 Frataxin 所致的葡萄糖代谢障碍有关。Illarioshkin 等[2]发现，该病与长 X 臂上 XpⅡ21-q24 的邻近部分的突变有关。1997 年，Abe 等[3]研究发现，脊髓小脑共济失调与基因突变有关。有的学者认为遗传性共济失调与不稳定的扩展的三核苷酸重复（主要为核苷酸 CAG 序列）有关，病情的严重程度与三核苷酸的拷贝数呈正相关[4]。

遗传性共济失调的影象学也没有特异性。可表现为小脑及脑干萎缩及颈髓后柱变性。目前，遗传性共济失调尚无有效的治疗方法。

关键词：遗传病；共济失调
中图法分类号：R744.7　　文献标识码：B

参考文献：

[1] Ristow M, Giannakidou E, Hebinck J, *et el*. An association between NIDDM and a GAA trinucleotide repeat polymorphism in the X25/frataxin (Friedreich's ataxia) gene[J]. Diabetes, 1998, 47(5): 851—854.
[2] Illarioshkin S N, Ivanova-Smolenskaia I A, Markova E D, *et al*. A new form of hereditary ataxia: X-linked congential cerebellar hypoplasia (a clinical and molecular genetic analysis)[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 1997, 97(10): 17—23.
[3] Abe K. Clinical and molecular analysis of neurodegenerative diseases[J]. Tohoku J Exp Med, 1997, 181(4): 389—409.
[4] Schols L, Riess O, Amoiridis G, *et al*. Genetic diagonosis, classification and clinical hereditary ataxia disease entities[J]. Fortschr Neurol Psychiatr, 1997, 65(2): 79—89.

（编辑　陈聪连）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net