糖尿病胃轻瘫的临床治疗研究进展

宫雯雯1,韩亚亮1,汤智慧1,郭清华2

1解放军总医院医疗保障中心 药剂科,北京 100853;2解放军总医院第一医学中心 内分泌科,北京 100853

Acad J Chin PLA Med Sch Nov 2021, 42 (11)

摘要:糖尿病胃轻瘫 (diabetic gastroparesis, DGP) 是糖尿病主要慢性并发症之一, 严重影响患者的生活质量。早发现、早治疗 是降低 DGP、提高患者生活质量的关键。目前采用西药治疗、中药治疗与非药物治疗。对 DGP 的治疗,除了降血糖和改善 神经病变外, 尚无其他有效的对因治疗方法, 目前 DGP 治疗药物的选择有限的, 新药物、新方法与新技术正在探索中。本文 现就 DGP 的临床治疗研究进展作一综述。

关键词:糖尿病胃轻瘫;药物治疗;中药治疗;非药物治疗;胃肠道神经病变

中图分类号: R 587.2 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2021)11-1216-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2021.11.019 网络出版时间: 2021-09-23 12:05 网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20210922.1303.004.html 引用本文: 宫雯雯, 韩亚亮, 汤智慧, 等. 糖尿病胃轻瘫的临床治疗研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2021, 42 (11): 1216-1219, 1224.

Research advances in clinical treatment of diabetic gastroparesis

GONG Wenwen¹, HAN Yaliang¹, TANG Zhihui¹, GUO Oinghua²

¹ Department of Pharmacy, the Medical Supplies Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ² Department of Endocrinology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China Corresponding author: GUO Qinghua. Email: 2557230300@gg.com

Abstract: Diabetic gastroparesis (DGP) is one of the major chronic complications of diabetes, which seriously affects the life quality of patients. Early detection and early treatment are the key to reduce the incidence of diabetic gastroparesis and improve the quality of life of patients. At present, there are Western medicine treatment, Chinese medicine treatment and non-drug treatment. There is no other effective treatment for DGP, except glycemic control and improvement of diabetic neuropathy. Currently, there are limited therapeutic options for DGP, but new drugs, new methods and new technologies are being explored. This review focuses on the progresses in the clinical treatment of diabetic gastroparesis.

Keywords: diabetic gastroparesis; drug treatment; Chinese materia medica treatment; non-drug treatment; gastrointestinal neuropathy Cited as: Gong WW, Han YL, Tang ZHH, et al. Research advances in clinical treatment of diabetic gastroparesis [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2021, 42 (11): 1216-1219, 1224.

糖尿病胃轻瘫 (diabetic gastroparesis, DGP) 是 一种因血糖持续增高导致患者内脏自主神经病 变、胃肠激素分泌异常的疾病, 其主要临床特征 为胃排空延迟, 主要表现为恶心、呕吐、腹胀, 但不伴有胃机械性梗阻[1]。国外研究显示, 40%的1型糖尿病患者和30%的2型糖尿病患者 罹受着胃轻瘫的病痛折磨[2]。迄今为止,对于 DGP 的具体发病机制尚未完全明确,可能的机制

收稿日期: 2021-06-24

基金项目:海南省重点研发项目(ZDYF2018117); 三亚科技创新项 目 (2017YW16);海南省卫计委课题 (15A200071)

Supported by the Hainan Provincial Key R&D Project (ZDYF2018117); Sanya Science and Technology Innovation Project (2017YW16); Hainan Provincial Health and Family Planning Commission Project (15A200071) 作者简介:宫雯雯,女,博士,主管药师。研究方向:医院药学。 Email: gongww12345@126.com

通信作者:郭清华,女,博士,主任医师,教授。Email: 255723 0300@qq.com

包括胃肠道神经病变、胃肠道激素紊乱、高血糖 损害、胃肠道 Caial 间质细胞的改变等[3-4]。DGP 的有效治疗一直是临床的难点,本文将其治疗研 究进展总结如下。

1 DGP 相关危险因素的管理

引发 DGP 的危险因素包括遗传因素、生理因 素、病理因素、生活因素等。通过科学有效地管 理危险因素,如饮食控制、合理运动、药物治 疗、血糖监测等,可以减少 DGP 的发生和进展。 药物治疗是 DGP 的主要治疗手段,治疗包括饮食 治疗、血糖控制和对症治疗。

饮食治疗 DGP 患者应尽量减少高脂和高膳 食纤维食物的摄入,这两种食物均会使胃排空延 迟的情况加剧。进餐时, 应做到细嚼慢咽, 以减 少胃肠道负担。为减少糖尿病患者的血糖波动, 建议患者在保证 1 d 总能量摄入不变的前提下,可 以调整进餐次数,改成少食多餐。进餐后,建议 DGP 患者饭后散步或适当活动,有助于刺激腹部 肌肉,进而促进胃的排空。

1.2 血糖控制 血糖的良好管理是 DGP 管理的根本。急性高血糖与胃排空延迟密切相关^[5]。有研究认为,血糖的波动可以使胃轻瘫的程度加重^[6],持续的高血糖状态更会造成胃动力障碍的发生^[7]。反之,胰岛素引起的低血糖可加速胃排空^[8]。因此,积极严格地控制血糖并保持其稳定是预防、治疗与缓解 DGP 最重要的措施。

2 对症治疗

在改善患者饮食方式和控制血糖的基础上, 对于严重 DGP 的治疗还应从改善胃肠动力、促进 胃排空等方面进行。

2.1 多巴胺受体拮抗剂 多潘立酮作为一种外周性多巴胺 2(D₂) 受体阻滞剂,可以直接阻断 DGP 患者胃肠壁中的 D₂ 受体,进而增加上消化道的蠕动,促进胃排空,从而缓解餐后饱胀不适、恶心、呕吐等症状^[9]。郭蕾等^[10] 试验发现,甲钴胺联合多潘立酮治疗 DGP,治疗效果、症状积分及胃排空时间均得到显著改善。近年来多潘立酮导致严重心脏不良反应时有报道,也有学者进行了临床病例对照研究^[11-12]。多潘立酮可以延长 Q-T间期,因此在使用前应先查心电图,以明确患者的 Q-T间期的基线水平,判断能否服用此类药物。如果服用,应在使用过程中定期复查心电图。

甲氧氯普胺为 D₂ 受体拮抗剂,不仅能对 5-羟 色胺 4(5-HT₄) 受体起到激动作用,还对 5-HT₃ 受体有轻度的抑制作用。此外,该药物还具有强大的中枢性镇吐作用。临床研究表明,使用甲氧氯普胺治疗的 DGP 患者胃排空时间较安慰剂组显著缩短 [13]。甲氧氯普胺是唯一被 FDA 批准的促胃动力药,但该药物易透过血-脑脊液屏障,可阻断多巴胺受体,使乙酰胆碱的兴奋性相对增强,出现锥体外系症状。因此,儿童及老年人应尽量避免使用甲氧氯普胺,必须使用时须密切监测锥体外系反应,将神经系统和其他不良反应的风险降到最低,且在使用过程中仅作为短期使用的药物,注意其用药剂量 [14]。

伊托必利是具有阻断 D₂ 受体活性和抑制乙酰 胆碱酯酶活性双重作用的第三代促胃肠动力药, 通过拮抗 D₂ 受体,增加乙酰胆碱的释放,同时还 能够抑制胆碱酯酶的活性,进而抑制乙酰胆碱的 水解,促进释放的乙酰胆碱聚集,最终提升胃内 乙酰胆碱的数量,调节患者胃肠道的协调性,有 效地促进胃排空。谢志练和曹秀仿[15] 发现,伊托必利能够改善 DGP 患者的胃排空功能。张熠等[16] 试验发现,甲钴胺联合伊托必利治疗 DGP 可有效改善患者胃动力不足及相应临床症状。罗璇和韦少恒[17] 试验发现,α-硫辛酸联合伊托必利治疗DGP 可以稳定患者的胃肠功能,增加治疗有效率,降低胃动素及胃泌素水平。

- 2.2 5-HT₄ 受体激动剂 莫沙必利是高选择性 5-HT₄ 受体激动剂,通过激动肠间神经丛的 5-HT₄ 受体促进神经末梢乙酰胆碱的释放,从而促进胃排空 [18]。其对多巴胺受体的亲和力差,所以心血管系统和锥体外系方面的不良反应较少 [19]。韩洁等 [20] 试验证明,莫沙必利有助于调节胃肠激素的分泌,改善糖脂代谢和胃肠道消化功能。α-硫辛酸与莫沙必利联合用药可以更好地改善糖尿病患者的胃动素、胃排空效果,进而改善患者的胃轻瘫症状 [21]。
- 2.3 胃动素受体激动剂 胃动素 (motilin, MTL) 是一种活性多肽, 主要分布于十二指肠、近端空 肠、胃窦部等, MTL-R 是一种 G 蛋白偶联受体, 分布于消化道中的平滑肌细胞。红霉素属于大环 内酯类药物, 因其分子结构与胃动素类似, 可以 激动胃肠平滑肌中的胃动素受体, 促进液体及固 体食物在胃内的排空,从而缓解患者的消化不良 症状。红霉素口服效果较静脉注射治疗效果差, 特别当患者长期服用红霉素时,大剂量口服并不 增加疗效,相反会引起不良反应[22]。并且还会因 其不良反应 (如胃肠道毒性、耐药性、Q-T 间期延 长等)影响长期用药的治疗效果[23]。临床研究发 现,与安慰剂组相比,静脉给予红霉素治疗的 DGP 患者临床症状有明显改善[24]。克拉霉素和阿 奇霉素也可以改善 DGP 患者的症状, 但相关临床 试验结果很少。
- 2.4 生长激素受体激动剂 Ghrelin 是一种胃源性 酰化肽,也被称作"生长激素释放肽",是目前唯一可以刺激食欲、调节能量代谢的循环激素 [25]。 Ghrelin 与其特异性受体 (growth hormone secretagogue receptor,GHS-R) 结合后可产生一系列生物学效应。GHS-R 激动剂 Relamorelin 可减轻胃轻瘫患者恶心、呕吐症状 [26],但 GHS-R 激动剂 TZP-102 并不能完全改善糖尿病胃瘫患者的恶心、呕吐症状 [27]。有文献认为,这可能与恶心、呕吐是患者的主观感受有关 [28]。新型的 Ghrelin 类药物激动剂 TZP-101 可加快 20% DGP 患者胃固体排空速率,并且能够减轻上消化道症状 [29],患者耐受性

好,不良反应小,但 DGP 患者应用 GHS-R 激动剂 TZP-102 治疗 12 周后并不能改善症状或促进胃排空^[27],有文献认为这与 GHS-R 激动剂作用于不同的受体类型有关^[28]。

2.5 联合用药 多潘立酮和莫沙必利两药联用,不仅能减少 DGP 患者胃泌素和胃动素的分泌,还能促进 DGP 患者的胃肠道运动^[30-31]。屈慧芹和屈聪玲^[32]研究发现,2型糖尿病胃轻瘫患者经莫沙必利和多潘立酮联合用药治疗后,其血糖控制率、血清胃动素水平、生长抑素水平均明显高于多潘立酮单药治疗。甲氧氯普胺联合伊托必利治疗 DGP 时,不仅可以镇吐,还可以促进患者胃排空^[33]。红霉素与莫沙必利联合治疗 DGP 时,两者具有协同作用,可更显著地减轻患者的临床症状^[34]。

3 中医药治疗

1218

- 3.1 中药 DGP的中医辨证分型尚无统一标准, 临床辨证对"痞满"常见的相对单一证候进行统计[35], 确定常见证候为肝胃不和证、脾胃湿热证、痰湿 内阻证、饮食积滞证、脾胃虚弱证、胃阴不足证 等,治疗方法分为疏肝解郁,和胃降逆;清热化 湿, 理气和中; 消食导滞, 和胃降逆; 健脾益 气,温中和胃等治法。Meta分析显示,半夏泻心 汤单方,治疗 DGP 时在总有效率、胃排空率、胃 肠激素的分泌、血糖改善方面甚佳,与西药莫沙 必利、西沙比利、多潘立酮等相比,差异有统计 学意义[36]。王晓蕴等[37]研究显示,君子消痞汤联 合低频脉冲治疗 DGP, 总有效率高达 90.20%, 优 于甲钴胺联合莫沙必利的对照组。君子消痞汤明 显降低了血浆中胃动素和胃泌素的水平,增加胃 囊收缩素。文献中报道中医专家根据辨证思想与 自身临床经验采用自拟方药进行 DGP 的治疗,取 得良好效果,但由于样本量小,方药较多,致使 中医证据级别不高,还应开展大样本临床研究, 并对治疗效果进行进一步总结归纳[38-39]。
- 3.2 中医外治 目前关于 DGP 的治疗不仅一些中药有较好的疗效,而且中医外治也带来了一定希望。中医治疗 DGP 有许多其他方法,如针灸、电针、针药并用、推拿疗法等。针灸单独治疗或联合中西药治疗,可以更好地改善胃轻瘫症状。如电针刺激足三里、三阴交穴联合莫沙必利治疗 DGP,患者的胃排空增强,胃动素和胃泌素表达下调[40]。除了电针和西药联合治疗,关于针灸治疗 2型糖尿病性胃轻瘫的 Meta 分析中也提到,针灸结合中药或联合使用与对照组相同的西药治疗 DGP 的效果优于单用西药[41]。在临床治疗中多使

用足三里、梁门穴、三阴交穴等穴位治疗 DGP,取得良好疗效^[42]。对于部分不能耐受中草药口味和对针刺存在恐惧的患者,还可以采用隔药灸的治疗方法。李艳和张磊^[43]研究发现,隔药灸三门穴可明显地善脾胃气虚型 DGP 患者的临床症状及胃排空率。

4 其他治疗

- 4.1 内窥镜和手术治疗 有报道内镜下幽门注射肉毒杆菌素治疗 DGP 有一定效果[44],但未被临床确定疗效和推广,还需进一步研究。内窥镜行胃造口术和经皮内镜空肠造瘘术,适用于经上述治疗无效的顽固性胃轻瘫患者,但临床上未进行推广,尚无足够的证据支持此种治疗方法[45]。手术治疗也是 DGP 的一种治疗方案,主要有幽门成形术、胃切除术等。回顾性研究发现,几乎所有患者 (90%) 的胃排空均得到改善,并且 60% 的患者恢复正常[46]。但食欲缺乏、胃部饱胀和餐后过饱等症状未得到改善。胃切除术可以改善 DGP 患者的症状、体质量及住院率,但术后并发症的发生应引起重视。
- 4.2 心理治疗 DGP 患者多伴有抑郁、焦虑、神经质等精神心理症状。因此,对于伴有严重抑郁症的 DGP 患者,在给予心理干预治疗的基础上,可以加用抗抑郁药物治疗,以提高患者对治疗的自信心,从而改善胃轻瘫的症状。

很多国家都把选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (如氟西汀、帕罗西汀、氟伏沙明、舍曲林与西酞普兰) 作为抗抑郁症状的首选药物。已有研究证实,氟西汀、帕罗西汀在改善 DGP 患者抑郁状态的同时,还可以辅助改善患者的血糖 [47-48]。5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (如文拉法辛、度洛西汀) 兼有抗焦虑作用。有研究表明,文拉法辛联合心理干预降低糖尿病患者的空腹血糖、餐后2h血糖与糖化血红蛋白效果均优于单纯心理干预 [49]。度洛西汀不仅可降低糖尿病周围神经病变患者的神经传导通路兴奋性,改善感觉障碍及疼痛等症状,加速神经传导速度 [50-52],且降低空腹血糖和餐后血糖效果优于帕罗西汀 [53]。

5 结语

对于 DGP 的治疗,饮食结构调整是起始,控制血糖是关键,促胃动力药是首选。饮食调整主要依赖于患者的自我管理,只能改善 DGP 患者的部分症状。血糖控制可有效延缓 DGP 的进一步发展。对于已有 DGP 症状的患者,促胃肠动力药可有效减轻症状,显著提升患者生活质量。另外,

新的治疗技术与新的药物正处于积极探索研发中,这给 DGP 的治疗带来新的希望。

参考文献

- 1 Guo HM, Fang C, Huang Y, et al. Treatment of diabetic gastroparesis with botulinum toxin injection guided by endoscopic ultrasound in a patient with type 1 diabetes: the first report [J]. Acta Diabetol, 2017, 54 (5): 509-511.
- 2 叶琴飞,张涛,刘蓓雯.糖尿病性胃轻瘫发病特点及对患者影响的调查研究[J].实用中西医结合临床,2020,20(6):5-7.
- 3 沙敏,黄天生.糖尿病胃轻瘫的相关机制研究及治疗现状[J]. 湖南中医杂志,2018,34(8):220-223.
- 4 白颖, 丛佳林, 田文杨, 等. 浅析糖尿病胃轻瘫的发病机制 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27 (35): 3982-3986.
- 5 许瑾瑾,刘倩琦.糖尿病胃轻瘫发病机制的研究进展[J].医学综述,2017,23(18):3680-3684.
- 6 王艳,黄萍,廖淑金.血糖波动对糖尿病胃轻瘫大鼠Cajal间质细胞的影响及其机制研究[J].广州医药,2016,47(2):1-3
- 7 卜仁梅, 傅石明. 莫沙必利联合半夏泻心汤对糖尿病胃轻瘫患者血清胃肠激素水平的影响及疗效观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(8): 571-573.
- 8 Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, et al. Novel insights into the effects of diabetes on gastric motility [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 10 (5): 581-593.
- 9 张旭栋, 范一宏, 沈佳佳, 等. 不同作用机制药物对功能性消化不良疗效特点的对照研究 [J]. 胃肠病学, 2017, 22(8): 469-473.
- 10 郭蕾,郑毅华,谭炜耀,等.甲钴胺联合多潘立酮治疗糖尿病 性胃轻瘫的疗效观察 [J].北方药学,2017,14(10):47.
- 11 张凤,韩利文,侯彩平.多潘立酮的临床应用和致心脏不良反应研究进展[J].2017,40(3):420-423.
- 12 张庆,陈世耀.多潘立酮致心脏不良反应回顾性分析 [J].中国药物应用与监测,2015,12(2):98-101.
- 13 何红梅,李璐伶. 甲氧氯普胺联合意象对话技术治疗糖尿病胃轻瘫44例 [J]. 中国药业,2014,23(5):83-84.
- 14 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应信息通报:警惕甲氧氯普胺引起的锥体外系反应[J]. 中国药物警戒,2016,13(2):123.
- 15 谢志练,曹秀仿.盐酸伊托必利治疗糖尿病胃轻瘫的疗效观察 [J].吉林医学,2018,39(10):1902-1903.
- 16 张熠,董璐璐,徐露佳,等.甲钴胺联合伊托必利治疗糖尿病 性胃轻瘫的疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2019, 19(82):210.
- 17 罗璇, 韦少恒. 盐酸伊托必利联合α-硫辛酸治疗糖尿病胃轻瘫 的临床观察 [J]. 当代医学, 2017, 23 (19): 59-60.
- 18 张子健, 闫晨, 张铭慧, 等. 莫沙必利治疗糖尿病性胃轻瘫的 系统评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(3): 314-317.
- 19 唐岚, 樊宏伟, 倪猛, 等. 不同促胃肠动力药在糖尿病胃轻瘫 患者中的治疗效果观察 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(1): 146-147.
- 20 韩洁,孙茜,张伟,等.莫沙必利联合阿格列汀对2型糖尿病合并胃肠功能紊乱的疗效[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(9):1217-1220.
- 21 刘丽, 孙丽. α-硫辛酸联合莫沙必利治疗糖尿病胃轻瘫的疗效 分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(78): 56-57.

- 22 胡宝春, 李伟. 糖尿病性胃轻瘫的药物治疗研究进展 [J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2015, 24(2): 162-165.
- 23 Kumar M, Chapman A, Javed S, et al. The investigation and treatment of diabetic gastroparesis [J]. Clin Ther, 2018, 40 (6): 850-861.
- 24 邹瑞政,刘畅,王俊,等.红霉素治疗糖尿病胃轻瘫对肠道菌群及循环炎症因子的影响[J].重庆医学,2016,45(4):478-480.
- 25 Zhang Y, Ji G, Li G, et al. Ghrelin reductions following bariatric surgery were associated with decreased resting state activity in the Hippocampus [J]. Int J Obes (Lond), 2019, 43 (4): 842-851.
- 26 Camilleri M, Acosta A. Emerging treatments in Neurogastroenterology: relamorelin: a novel gastrocolokinetic synthetic ghrelin agonist [J]. Neurogastroenterol Motil, 2015, 27 (3): 324-332.
- 27 McCallum RW, Lembo A, Esfandyari T, et al. Phase 2b, randomized, double-blind 12-week studies of TZP-102, a ghrelin receptor agonist for diabetic gastroparesis [J]. Neurogastroenterol Motil, 2013, 25 (11): e705-e717.
- 28 李冬永,许青文,徐鹏远.Ghrelin/GHS-R激动剂和MTL/MTL-R激动剂与胃肠动力关系的研究进展[J].胃肠病学,2017,22(12):764-766.
- 29 Shin A, Wo JM. Therapeutic applications of ghrelin agonists in the treatment of gastroparesis [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2015, 17 (2): 430.
- 30 朱泽雪. 吗丁啉和莫沙必利对糖尿病性胃轻瘫患者血清胃泌素及体表胃电图的影响分析 [J]. 西藏医药, 2020, 41(4): 77-79.
- 31 李九文,吕娜.2型糖尿病胃动力变化及枸橼酸莫沙必利对糖尿病胃轻瘫患者的疗效 [J].重庆医学,2014,43(7):840-842.
- 32 屈慧芹, 屈聪玲. 莫沙必利联合多潘立酮对长期2型糖尿病胃轻瘫患者胃动力和血糖控制的影响 [J]. 河北医药, 2017, 39(24): 3708-3711.
- 33 沈伟. 胃复安联合伊托必利治疗糖尿病胃轻瘫的效果探讨[J]. 糖尿病新世界, 2020, 23(1): 66-67.
- 34 范丽. 红霉素与莫沙必利联合治疗糖尿病胃轻瘫的疗效分析 [J]. 医学理论与实践, 2015, 28(9): 1193-1194.
- 35 唐旭东,王凤云,李慧臻,等.痞满中医临床实践指南(2018)[J].中医杂志,2019,60(17):1520-1530.
- 36 杜立娟,程若东,倪青.半夏泻心汤治疗糖尿病胃轻瘫疗效的 Meta分析[J].环球中医药,2018,11(4):605-610.
- 37 王晓蕴,赵红敏,张忠勇,等.君子消痞汤治疗糖尿病胃轻瘫临床观察及机制探讨[J].中国中医药现代远程教育,2019,17(12):43-44.
- 38 李正,秦静,姜荣钦.姜荣钦主任医师治疗糖尿病胃轻瘫经验 [J].中国现代医生,2019,57(17):127-129.
- 39 周国民,张海啸,杨杰,等.吕仁和教授分期论治糖尿病胃肠 自主神经病变的经验[J].世界中医药,2013,8(9):1074-1075
- 40 黄亚莲,琚枫,陈宗存,等.电针刺激足三里、三阴交穴联合 莫沙必利对糖尿病胃轻瘫患者胃动力及血糖波动的影响[J]. 广东医学,2018,39(22):3422-3425.
- 41 陈雅君, 谭全肖, 张扬武, 等. 针灸治疗 2 型糖尿病性胃轻瘫的 Meta 分析 [J]. 广西医学, 2018, 40 (9): 1073-1076.
- 42 林亚平,万全荃,彭艳,等.电针对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦促生长素mRNA、生长激素促分泌素受体mRNA表达的影响 [J].针刺研究,2015,40(4):290-295.