

西尼必利联合胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究

姚鹏¹, 冯璐², 郝莉莉¹, 胡蓆宝¹, 魏景景¹

1. 天津中医药大学第一附属医院 消化科, 天津 300193

2. 泰达国际心血管病医院 内科, 天津 300457

摘要: **目的** 探讨酒石酸西尼必利片联合胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效。**方法** 选取2018年1月—2019年3月天津中医药大学第一附属医院收治的120例慢性萎缩性胃炎患者作为研究对象,按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各60例。对照组口服胃复春片,4片/次,3次/d。治疗组在对照组的基础上饭前15 min口服酒石酸西尼必利片,1 mg/次,3次/d。两组患者连续治疗12周。观察两组临床疗效,比较两组的临床症状评分、胃黏膜炎症病理评分、胃泌素(GAS)、胃动素(MTL)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、前列腺素E₂(PGE₂)。**结果** 治疗后,治疗组的临床总有效率为93.33%,明显高于对照组80.00%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者胃脘疼痛评分、胃中嘈杂评分、嗝气泛酸评分、胃黏膜炎症病理评分均较治疗前明显降低($P < 0.05$);并且治疗后治疗组患者临床症状评分、胃黏膜炎症病理评分均明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者GAS、MTL水平均较治疗前明显降低,GSH-Px、PGE₂水平较治疗前明显升高($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者GAS、MTL水平明显低于对照组,GSH-Px、PGE₂水平明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 酒石酸西尼必利片联合胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎的疗效确切,能有效改善临床症状、减轻胃黏膜炎症。

关键词: 酒石酸西尼必利片; 胃复春片; 慢性萎缩性胃炎; 临床症状评分; 胃肠激素; 谷胱甘肽过氧化物酶; 前列腺素E₂

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)12-2441-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.031

Clinical study on cinitapride combined with Weifuchun Tablets in treatment of chronic atrophic gastritis

YAO Peng¹, FENG Lu², HAO Li-li¹, HU Xi-bao¹, WEI Jing-jing¹

1. Department of Gastroenterology, the First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Department of Internal Medicine, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Cinitapride Hydrogen Tartrate Tablets combined with Weifuchun Tablets in treatment of chronic atrophic gastritis. **Methods** Patients (120 cases) with chronic atrophic gastritis in the First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to March 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. Patients in the control group were *po* administered with Weifuchun Tablets, 4 tablets/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Cinitapride Hydrogen Tartrate Tablets before meals for 15 min on the basis of the control group, 1 tablet/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and clinical symptom scores, gastric mucosal inflammation pathology scores, GAS, MTL, GSH-Px, and PGE₂ in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 93.33%, which was significantly higher than that of the control group (80.00%) ($P < 0.05$). After treatment, the stomachache score, gastric noise score, belching pantothenic acid score, and gastric mucosal inflammation pathology score in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the clinical symptom score and gastric mucosal inflammation pathology score in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of GAS and MTL in the two groups were significantly lower than those before treatment, but the levels of GSH-Px and PGE₂ were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of GAS and MTL in the treatment

收稿日期: 2020-07-04

作者简介: 姚鹏,男,副主任医师,硕士,擅长消化系统疾病的内镜检查及治疗。E-mail: 75232745@qq.com

group were significantly lower than those in the control group, while the levels of GSH-Px and PGE₂ in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Cinitapride Hydrogen Tartrate Tablets combined with Weifuchun Tablets has clinical curative effect in treatment of chronic atrophic gastritis, can effectively improve the clinical symptoms, reduce the inflammation of gastric mucosa, with good clinical safety.

Key words: Weifuchun Tablets; Cinitapride Hydrogen Tartrate Tablets; chronic atrophic gastritis; clinical symptom score; gastrointestinal hormones; GSH-Px; PGE₂

慢性萎缩性胃炎是消化内科的常见病、多发病,以胃黏膜固有腺体萎缩、破坏为主要病理特征,具有较高的癌变发生率,被列为癌前病变^[1-2]。研究显示,幽门螺杆菌感染是萎缩性胃炎的重要病因,因而抗幽门螺杆菌治疗是目前治疗萎缩性胃炎伴幽门螺旋杆菌的主要方法之一,能有效根除幽门螺杆菌,消除胃黏膜炎症,但存在致病菌耐药性增加导致效果降低的可能^[3]。胃复春片是治疗慢性浅表性胃炎的常用中药制剂,具有健脾益气、活血解毒的功效,能够有效抑制幽门螺杆菌的生长繁殖,调节胃肠激素水平^[4-5]。慢性萎缩性胃炎患者多存在明显的胃动力异常^[6],因而改善胃动力是治疗萎缩性胃炎的常用措施。西尼必利是第4代促胃动力药,为选择性5-HT₄受体激动剂,还能拮抗来自胆碱能神经末梢的多巴胺D₂受体活性,发挥促胃肠动力效应,口服后吸收迅速,1~2 h达到血药峰浓度,患者在1~4 mg具有良好耐受性^[7-9]。因此本研究选取天津中医药大学第一附属医院收治的120例慢性萎缩性胃炎患者为研究对象,使用酒石酸西尼必利片联合胃复春片进行治疗,获得了良好的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月—2019年3月天津中医药大学第一附属医院收治的120例慢性萎缩性胃炎患者为研究对象。男58例、女62例;年龄27~75岁,平均(55.5±7.1)岁;病程1~12年,平均(7.3±0.5)年;萎缩程度:轻度27例、中度84例、重度9例。

纳入标准:(1)符合《中国慢性胃炎共识意见》中的慢性萎缩性胃炎的诊断标准^[10];(2)入组前1周末进行任何干预;(3)患者均知情同意。

排除标准:(1)合并严重心肝肾等功能障碍;(2)患有胃息肉、糜烂性胃炎或胃、十二指肠等消化系统疾病;(3)既往有胃部手术史。

1.2 分组方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各60例。对照组中男28例、女32例;

年龄为28~75岁,平均(55.6±6.8)岁;病程2~12年,平均(7.4±0.5)年;萎缩程度:轻度13例、中度43例、重度4例。治疗组中男30例、女30例;年龄为27~75岁,平均(55.2±7.2)岁;病程1~12年,平均(7.2±0.5)年;萎缩程度:轻度14例、中度41例、重度5例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均进行抗炎、抑酸、质子泵抑制剂等常规治疗,同时进行生活方式干预,包括规律饮食(避免辛辣、过咸、过热、生冷食物)、戒烟忌酒、劳逸结合、避免情绪过于激动等一般治疗。对照组口服胃复春片(杭州胡庆余堂药业有限公司生产,规格0.359 g/片,产品批号170618、171021、180324、190111),4片/次,3次/d。治疗组在对照组的基础上饭前15 min口服酒石酸西尼必利片[卫材(中国)药业有限公司分包装,规格1 mg/片,产品批号101M,分包装批号101MA、101ME],1 mg/次,3次/d。两组患者连续治疗12周。

1.4 临床疗效评价标准^[11]

治疗结束后临床症状完全消失,胃镜检查显示大部分黏膜区域显示呈红色,组织病理转变为浅表性胃炎为显效。治疗结束后临床症状有所减轻,胃镜检查显示部分黏膜区域显示呈红色,黏膜萎缩情况改善为有效。未达到上述标准为无效。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状评分^[12] 临床症状胃脘疼痛、胃中嘈杂、嗳气泛酸根据症状由无、轻、中、重分别计分为0、1、2、3分。

1.5.2 胃黏膜炎症病理评分^[12] 根据胃镜与病理检查结果进行评估,分为0分(无糜烂)、1分(同一区域糜烂个数≤2个)、2分(同一区域糜烂个数3~5个)、3分(糜烂区域2个,数量<6个)、4分(糜烂区域>3个,数量>10个)。

1.5.3 血清胃肠激素 治疗前后两组患者抽空腹静脉血5 mL,离心分离血清,采用酶联免疫吸附

(ELISA)法检测血清胃肠激素胃泌素(GAS)、胃动素(MTL)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,采用放射免疫法测定前列腺素E₂(PGE₂),仪器为日立7600全自动生化分析仪,试剂盒均购自上海沪鼎生物科技有限公司。

1.6 不良反应观察

治疗过程中观察患者不良反应发生情况,治疗结束时进行血常规、大便常规、心电图检查。

1.7 统计分析

采用SPSS 19.0统计软件进行分析,计数资料以率表示,进行 χ^2 分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组的总有效率为93.33%,明显高

于对照组80.00%,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组临床症状评分、胃黏膜炎症病理评分比较

治疗后,两组患者胃脘疼痛评分、胃中嘈杂评分、暖气泛酸评分、胃黏膜炎症病理评分均较治疗前明显降低($P < 0.05$);并且治疗后治疗组患者临床症状评分、胃黏膜炎症病理评分均明显低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血清胃肠激素、GSH-Px、PGE₂水平比较

治疗前,两组血清胃肠激素、GSH-Px、PGE₂水平没有显著差异。治疗后,两组患者GAS、MTL水平均较治疗前明显降低,GSH-Px、PGE₂水平较治疗前明显升高($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者GAS、MTL水平明显低于对照组,GSH-Px、PGE₂水平明显高于对照组($P < 0.05$),见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	40	8	12	80.00
治疗	60	51	5	4	93.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组临床症状评分、胃黏膜炎症病理评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 2 Comparison on clinical symptom score and gastric mucosal inflammation pathology score between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	临床症状评分			胃黏膜炎症病理评分
		胃脘疼痛	胃中嘈杂	暖气泛酸	
对照	治疗前	2.78 $\pm$ 0.35	1.88 $\pm$ 0.25	2.66 $\pm$ 0.28	2.08 $\pm$ 0.82
	治疗后	1.90 $\pm$ 0.16*	0.92 $\pm$ 0.10*	1.55 $\pm$ 0.16*	0.96 $\pm$ 0.33*
治疗	治疗前	2.75 $\pm$ 0.33	1.85 $\pm$ 0.26	2.64 $\pm$ 0.26	2.06 $\pm$ 0.85
	治疗后	1.12 $\pm$ 0.12* [▲]	0.33 $\pm$ 0.10* [▲]	0.72 $\pm$ 0.12* [▲]	0.50 $\pm$ 0.18* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组血清胃肠激素、GSH-Px、PGE₂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 3 Comparison on serum levels of gastrointestinal hormones, GSH-Px and PGE₂ between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	GAS/(ng·L ⁻¹)	MTL/(ng·L ⁻¹)	GSH-Px/(U·L ⁻¹)	PGE ₂ /(g·L ⁻¹)
对照	治疗前	132.88 $\pm$ 11.73	188.18 $\pm$ 18.05	31.46 $\pm$ 3.93	12.76 $\pm$ 2.63
	治疗后	107.66 $\pm$ 10.70*	160.36 $\pm$ 15.05*	70.45 $\pm$ 6.36*	23.13 $\pm$ 3.30*
治疗	治疗前	133.25 $\pm$ 12.34	188.56 $\pm$ 18.76	31.25 $\pm$ 3.84	12.75 $\pm$ 2.70
	治疗后	90.38 $\pm$ 8.42* [▲]	125.02 $\pm$ 11.73* [▲]	95.24 $\pm$ 8.62* [▲]	28.85 $\pm$ 3.34* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

两组患者治疗过程中未见明显不良反应,血常规、大便常规、心电图均正常。

3 讨论

近年来,慢性萎缩性胃炎发病率呈现上升趋势,严重降低了患者的生活质量,也给患者带来巨大的经济负担。慢性萎缩性胃炎的发病机制较为复杂,由于幽门螺杆菌感染、饮食不洁、胆汁反流等多种因素共同作用导致胃黏膜表面反复损伤,胃黏膜固有腺体萎缩、黏膜层厚度增加,影响胃肠动力,导致胃功能减弱^[13-15]。

促胃肠动力药是慢性萎缩性胃炎常用的治疗药物,但目前比较有效且安全的药物较少。西尼必利是2015年在我国上市的新型促胃肠动力药,为5-羟色胺(5-HT)受体激动剂。胃复春片是由红参、香茶菜、枳壳制成的中药制剂,是国家中药保护品种,在治疗慢性萎缩性胃炎、胃癌前病变、胃十二指肠溃疡和慢性浅表性胃炎等消化道疾病疗效确切,且安全性良好。药理研究证实,胃复春片具有抑制幽门螺杆菌、改善胃黏膜萎缩等活性,同时能够抑制胃黏膜上皮细胞的恶性转化,发挥治疗胃癌前病变的作用,在抗幽门螺杆菌治疗时联用胃复春片能够提高幽门螺杆菌的根除率,预防幽门螺杆菌复发感染^[16-17]。

本研究结果显示,治疗组临床症状评分、胃黏膜炎症病理评分均较治疗前明显降低,且明显低于对照组,表明在胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎的基础上加用西尼必利能更有效改善临床症状,减轻胃黏膜炎症,二者联合可以协同起效,提高临床治疗效果。

胃泌素、胃动素是重要的胃肠激素,其中胃泌素能够反映胃黏膜炎症反应情况^[18],胃动素水平增加会导致肠道蠕动加速,从而出现腹痛、腹泻等症状^[19],因而胃泌素、胃动素均可作为慢性萎缩性胃炎的观测指标。本研究结果显示,治疗组GAS、MTL水平均较治疗前明显降低,且明显低于对照组,表明在胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎的基础上加用西尼必利能更好地抑制胃泌素、胃动素水平,改善了胃肠道激素失调,进而发挥改善胃肠功能的作用。

胃黏膜的损伤在萎缩性胃炎的发病过程中起着重要作用,其原因复杂多样,其中氧自由基损伤是导致胃黏膜损伤的重要原因^[20]。抗氧化物酶是体内

重要的氧化自由基清除剂,而GSH-Px是体内重要的抗氧化物酶之一,具有清除自由基和脂质过氧化物的作用^[21]。本研究结果显示,治疗组GSH-Px较治疗前明显升高,且明显高于对照组,表明在胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎的基础上加用西尼必利能增加自由基清除酶合成,增强抗氧化酶活性,从而起到胃保护作用。

PGE₂是由胃黏膜上皮细胞分泌的一种活性物质,不仅能在局部发挥细胞保护作用,而且能刺激黏液分泌,维持胃黏膜微血管的完整性,增强胃黏膜抵抗力^[22]。本研究结果显示,治疗组PGE₂较治疗前明显升高,且明显高于对照组,表明在胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎的基础上加用西尼必利能提高PGE₂水平,增强胃黏膜的防御能力,产生细胞保护作用,有助于减轻胃黏膜损伤,有效治疗慢性萎缩性胃炎。

本研究显示,两组患者治疗过程中未见明显的不良反应,表明两种药物具有良好的安全性。多项临床试验结果显示,西尼必利对胃肠动力的改善效果优于甲氧氯普胺、多潘立酮,且不良反应更少。西尼必利在肝脏通过细胞色素P450(CYP)3A4和CYP2C8代谢,发生药物相互作用风险较小^[8-9],且其游离血药浓度远低于西沙必利、多潘立酮,故对心脏的毒性更低,是一种理想的促胃肠动力药。

综上所述,酒石酸西尼必利片联合胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎的疗效确切,能有效改善临床症状、减轻胃黏膜炎症。

参考文献

- [1] 解朝莉. 慢性萎缩性胃炎 120 例胃镜下表现与病理诊断对照分析 [J]. 中国药物与临床, 2018, 18(8): 1378-1379.
- [2] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2): 121-131.
- [3] 杜亮, 吴学勇, 吴伟. 慢性萎缩性胃炎与胃镜、胃黏膜病理及幽门螺旋杆菌感染的相关性研究 [J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(12): 1676-1677.
- [4] 沈志高, 陈琦, 龙小华, 等. 胃复春片或铋剂联合标准三联疗法根除幽门螺杆菌的临床研究 [J]. 胃肠病学, 2017, 22(5): 287-291.
- [5] 邵蓉, 高泽立. 胃复春片联合莫沙必利治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(11): 2157-2160.
- [6] 中华医学学会消化病学分会胃肠动力学组. 慢性胃炎

- 患者消化不良症状、胃动力功能及有关因素的多中心调研 [J]. 中华消化杂志, 2006, 26(9): 602-605.
- [7] 沈爱宗, 张圣雨, 苏丹, 等. 促胃肠动力药西沙必利 [J]. 药物不良反应杂志, 2019, 21(1): 50-54.
- [8] Zhang X, Wang Y, Cheng J, *et al.* Pharmacokinetics and tolerability of cinitapride in healthy Chinese volunteers: a randomized, open-label, single- and multiple-dose study [J]. *Xenobiotica*, 2018, 49(3): 313-321.
- [9] Robert M, Salva M, Segarra R, *et al.* The prokinetic cinitapride has no clinically relevant pharmacokinetic interaction and effect on QT during coadministration with ketoconazole [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35(7): 1149-1156.
- [10] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 (2017 年, 上海) [J]. 胃肠病学, 2017, 22(11): 670-687.
- [11] 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: 163-167.
- [12] 程涛. 莫沙比利与瑞巴派特联合对慢性萎缩性胃炎的治疗效果观察 [J]. 药品评价, 2019, 16(6): 39-41.
- [13] 李争. 慢性萎缩性胃炎发病的危险因素与临床治疗效果评价 [J]. 中国现代医生, 2018, 56(7): 31-33.
- [14] 许赋瑜. 慢性萎缩性胃炎与 Hp 感染的证素特点及其相关性研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2017.
- [15] 赵吉梅, 王连忠, 王焕君, 等. 102 例慢性萎缩性胃炎并 HP 感染 10 年随访研究 [J]. 现代预防医学, 2012, 39(15): 3958-3960.
- [16] 吕兴, 吕高虹, 叶冠. 胃复春对幽门螺杆菌诱导 GES-1 细胞恶性转化的保护机制 [J]. 上海医药, 2020, 41(7): 58-61.
- [17] 侯建明, 杨改姣, 宋永玲. 胃康宁颗粒与胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的临床对照研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(8): 1138-1140.
- [18] 方小鹤, 赵平, 王江滨. 血清胃泌素 17 在慢性萎缩性胃炎患者中的表达水平及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(5): 1290-1291.
- [19] 马艳君, 黄岑汉. 慢性胃炎中医辨证分型与血清胃泌素和胃动素表达相关性研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(33): 4914-4916.
- [20] 周子力. 萎缩性胃炎患者血清胃泌素族及血清、组织氧化应激指标的变化 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(2): 178-180.
- [21] 石铖. 慢性萎缩性胃炎浊毒内蕴证与 Hp 感染及血清 SOD, MDA, GSH-Px 相关性研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [22] 胡义亭, 甄承恩, 邢国章, 等. 消化性溃疡患者转化生长因子 α 、表皮生长因子和前列腺素 E2 的关系 [J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(1): 43-47.