

文章编号 1006-8147(2020)01-0028-04

论 著

西沙比利对不同透析方式患者的消化道症状及胃肠激素影响研究

王冰月^{1,2}, 姜埃利¹, 李春红², 徐 婧², 董 昆², 田 洁², 魏 肃², 贾 茹²

(1. 天津医科大学第二医院肾脏病与血液净化中心, 天津 300211; 2. 天津市第三中心医院肾病科, 天津 300170)

摘要 目的: 研究西沙比利对 HD 和 PD 患者消化道症状及胃肠激素的影响。方法: 选取透析患者 120 例作为研究对象, 同期选择 40 位健康人作为对照组, 在给予基础疾病的常规治疗基础上加用西沙比利治疗, 对比血清生长抑素(SS)、胃动素(MOT)及血管活性肠肽(VIP)水平, 以及消化道症状、胃肠激素和部分生化指标的变化。结果: 治疗后, HD 组和 PD 组患者消化道症状评分显著低于治疗前($P<0.05$), 治疗后 PD 组在腹胀和便秘症状得分仍高于 HD 组; HD 组和 PD 组治疗前后 SS 和 VIP 无显著变化($P>0.05$), MOT 显著下降($P<0.05$); PD 组和 HD 组治疗前后 BUN、Scr、Hb 和 kt/v 对比无显著差异($P>0.05$), 而 PD 组 ALB 水平治疗后较治疗前升高($P<0.05$)。研究组胃肠激素水平明显高于健康对照组。结论: 透析患者都普遍存在消化道症状, 且存在明显的胃肠激素蓄积, 在常规基础疾病治疗的基础上加用西沙比利可以改善其消化道症状效果, 同时降低患者血清胃动素含量。

关键词 西沙比利; 血液透析; 腹膜透析; 消化道症状; 胃肠激素

中图分类号 R692

文献标志码 A

Effects of Cisapride on symptoms of digestive and gastrointestinal hormones in patients with different dialysis modes

WANG Bing-yue^{1,2}, JIANG Ai-li¹, LI Chun-hong¹, XU Jing², DONG Kun², TIAN Jie², WEI Su², JIA Ru²

(1. Kidney Disease and Blood Purification Center, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; 2. Department of Nephropathy, The Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China)

Abstract Objective: To study the therapeutic effect of Cisapride on symptoms of digestive and gastrointestinal hormones in different dialysis patients. **Methods:** There were 120 cases of dialysis patients being selected as the study group in this paper, and they were additionally treated with cisapride on the base of being given routine treatment of the underlying disease. 40 healthy peoples were selected as the control group. The gastrointestinal symptoms, serum somatostatin (SS), motilin (MOT) and vasoactive intestinal peptide (VIP) and renal function and biochemical indexes were compared before and after treatment in HD group and PD group. Gastrointestinal hormones were compared with the control group. **Results:** The score of gastrointestinal symptoms were significantly lower after treatment than before ($P<0.05$). After treatment, the scores of abdominal distension and constipation in PD group were still higher than those in HD group; There was no significant change between before and after treatment in BUN, Scr, Hb, kt/v, SS and VIP in PD group and HD group ($P>0.05$), but the MOT were decreased significantly ($P<0.05$), and the level of ALB in PD group increased after treatment ($P<0.05$). The level of gastrointestinal hormones in the study group was significantly higher than those in the healthy control group. **Conclusion:** gastrointestinal symptoms are common in dialysis patients, and there is obvious accumulation of gastrointestinal hormones, which leads to gastrointestinal dysfunction. Conventional treatment combined with Cisapride can improve the effect of gastrointestinal symptoms in these patients, while reducing serum motilin levels.

Key words Cisapride; hemodialysis; peritoneal dialysis; gastrointestinal symptoms; gastrointestinal hormones

临床研究表明, 消化道症状是慢性肾脏病 (chronic renal disease, CKD) 5 期患者最为常见、症状最明显的临床症状之一, 虽然进行了不同方式的透析治疗, 消化道症状仍有明显的发生率。Salamon 等^[1]研究中血液透析 (hemodialysis, HD) 患者消化道症状的发生率为 51%, 而腹膜透析 (peritoneal dialy-

sis, PD) 高达 85% 的患者至少具有一项消化道症状。因此改善透析患者消化道症状是肾科医生面临的严重问题。近年来研究显示, 胃肠激素在消化道的吸收、分泌、运动、免疫等方面起着十分重要的调节作用, 也在消化道症状发生中的作用越来越受到重视。西沙比利作为第三代胃肠道动力药, 可以通过有选择性的促进乙酰胆碱的释放而加强胃肠蠕动功能, 防止食物滞留和反流, 对胃-食管反流、恶心

作者简介 王冰月 (1976-), 女, 副主任医师, 博士在读, 研究方向: 肾脏病与血液净化; 通信作者: 姜埃利, E-mail: carlos_j@126.com。

呕吐、慢性便秘、胃胀、暖气以及糖尿病胃轻瘫等消化道症状具有较好的治疗效果^[2-3]。目前,临床上鲜有将西沙必利用于透析患者消化道症状治疗的研究,所以本文意在研究西沙必利对 HD 和 PD 患者消化道症状的治疗效果,并分析西沙必利对不同方式透析患者的胃肠激素的影响,为临床应用西沙必利治疗 HD 和 PD 消化道症状提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 4 月-2018 年 11 月在我院进行透析治疗的慢性肾衰竭患者 120 例作为研究对象,HD 组 72 例(占 60%),PD 组患者 48 例(占 40%),其中男 68 例,女 52 例,年龄 28~86 岁,平均年龄(52.3±5.7)岁,基础疾病包括慢性肾小球肾炎、缺血性肾脏病、高血压肾脏损害、糖尿病肾病及其他的患者分别有 56 例、22 例、11 例、12 例和 19 例。同期选择 40 位健康人作为对照组,男 20 例,女 20 例,年龄 25~84 岁,平均年龄为(50.2±4.8)岁,行胃肠激素检查,并与患者进行对照。此外,所有纳入本次研究的患者均为自愿加入本研究,且研究经医院伦理委员会审查批准。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:所有患者均行透析治疗大于 3 个月,既往排除消化道肿瘤、消化道溃疡、消化道出血及严重神经系统疾病。血液透析患者每周透析 3 次,每次 4 h,使用德国费森尤斯透析机透析,kt/v 值 1.1~1.4。腹膜透析方式为持续非卧床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis,CAPD),每次透析剂量 2 L,每天 3~4 次,使用美国百特公司低钙腹膜透析液,kt/v 值 1.4~1.8。排除标准:(1)近一月内出现腹膜炎、心力衰竭、感染及其他急性并发症;(2)西沙必利过敏患者;(3)中途退出透析或死亡患者。

1.3 治疗方法 研究组患者根据其基础疾病的不同给予积极的对症治疗,同时采取 HD 及 CAPD 治疗,同时加服西沙必利(生产企业:山东齐康药业有限公司;批准文号:国药准字 H20050853),患者每餐前加服西沙必利 1 片(5 mg),每日服药 3 次,治疗

2 周。

1.4 观察指标

1.4.1 消化道症状 研究组患者分别于治疗前和治疗 2 周后通过胃肠道症状分级评分量表(Gastrointestinal Symptom Rating Scale,GSRS)对患者进行消化道症状分级评分,选取反酸、恶心呕吐、腹胀、硬粪和暖气 5 个典型消化道症状进行治疗前后评价。GSRS 对各项胃肠道症状评分根据病情依次分为 1~7 分,得分越高说明患者病情越严重。

1.4.2 胃肠激素 研究组患者及健康对照组分别于治疗前和治疗后清晨空腹抽静脉血,离心分离血清后,通过人生长抑素(SST)检测试剂盒(上海康朗生物科技有限公司)检测患者血清 SS 含量,通过人胃动素检测试剂盒(上海斯信生物科技有限公司)检测患者血清 MOT 含量,通过血管活性肠肽(VIP)检测试剂盒(合肥华夏远洋生物科技有限公司)检测患者血清 VIP 含量。

1.4.3 常规检查 研究组患者分别于治疗前和治疗后清晨空腹抽静脉血,常规检查患者血红蛋白(HGB)、血清中尿素(BUN)、血肌酐(Scr)、白蛋白(ALB),常规实验室方法检测 24 h 腹透液尿素、肌酐值,根据公式计算 kt/v。

1.5 统计学方法 研究数据通过软件 SPSS25.0 进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式,组间通过独立样本 *t* 检验进行差异比较,组内通过配对样本 *t* 检验进行差异比较,以 $P < 0.05$ 表示差异显著具有统计学意义。

2 结果

2.1 HD 组与 PD 组患者治疗前后消化道症状评分比较 通过 GSRS 量表对研究组患者治疗前后酸反流、恶心呕吐、腹胀、暖气以及便秘等消化道症状进行评分,治疗前 PD 组和 HD 组 5 个症状的评分均有不同程度得分,PD 组在反酸、腹胀、暖气、便秘症状均较 HD 组明显($P < 0.05$),治疗后患者消化道症状评分均显著下降($P < 0.05$),PD 组在腹胀和便秘症状得分仍高于 HD 组,见表 1。

表 1 两组患者治疗前后消化道症状评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of gastrointestinal symptoms scores before and after treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 症状 | 反酸 /分 | 恶心/分 | 腹胀/分 | 暖气/分 | 便秘/分 |
|------|-----|------------|------------|-------------|------------|-------------|
| PD 组 | 治疗前 | 2.05±0.99 | 2.52±0.67 | 4.26±0.91 | 3.98±0.90 | 4.95±1.31 |
| | 治疗后 | 1.29±0.51* | 1.05±0.22* | 2.03±0.46* | 1.07±0.26* | 3.21±0.84* |
| HD 组 | 治疗前 | 1.78±0.57* | 2.12±0.46 | 2.46±0.91* | 1.84±0.50* | 3.73±1.52* |
| | 治疗后 | 1.09±0.61* | 1.05±0.22* | 1.19±0.46** | 1.17±0.32* | 2.19±0.85** |

组内治疗前后相比差异显著,* $P < 0.05$;组间治疗前后相比差异显著,** $P < 0.05$

2.2 HD 组与 PD 组患者治疗前后常规化验指标对比 分别于治疗前后测定 HD 组和 PD 组患者 BUN、Scr、Hb、ALB 和 kt/v, 进行组内治疗前后比较及组间比较(除 kt/v), 结果显示, 治疗前后 BUN、Scr、Hb 和 kt/v 对比无显著差异($P>0.05$), 而 ALB 水平在 PD 组治疗后较治疗前升高 ($P<0.05$), 在 HD 组治疗前后无差异, 且 HD 组较 PD 组 ALB 水平高

($P<0.05$), 见表 2。

2.3 HD 组与 PD 组患者治疗前后胃肠激素变化及与对照组比较 HD 组与 PD 组患者治疗前后 MOT、SS 以及 VIP 胃肠激素的测定显示, 平均明显高于健康组($P<0.05$), 两组治疗前后 SS 和 VIP 无显著变化($P>0.05$), MOT 显著下降($P<0.05$), PD 组与 HD 组治疗前后组间比较并无明显差异($P>0.05$), 见表 3。

表 2 两组患者治疗前后生化指标对比($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 comparison of biochemical indexes before and after treatment between the two groups($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 指标 | BUN/(mmol/L) | Scr/(μ mol/L) | ALB/(g/L) | Hb/(g/L) | kt/v/(mL/min) |
|------|-----|------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------|-----------------|
| PD 组 | 治疗前 | 18.86 \pm 3.18 | 894.32 \pm 186.49 | 37.71 \pm 1.96 | 112.27 \pm 4.52 | 1.61 \pm 0.14 |
| | 治疗后 | 19.14 \pm 2.66 | 918.62 \pm 207.76 | 39.60 \pm 1.89 [*] | 114.84 \pm 5.84 | 1.58 \pm 0.09 |
| HD 组 | 治疗前 | 20.46 \pm 7.12 | 1 074.32 \pm 216.54 | 43.38 \pm 2.71 [#] | 109.47 \pm 5.18 | 1.28 \pm 0.13 |
| | 治疗后 | 19.27 \pm 5.24 | 983.26 \pm 204.93 | 44.87 \pm 2.48 [#] | 110.74 \pm 4.27 | 1.32 \pm 0.18 |

组内治疗前后相比差异显著, $*P<0.05$; 组间治疗前后相比差异显著, $^{\#}P<0.05$

表 3 两组患者胃肠激素变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 the change in gastrointestinal hormone between the two groups($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | PD 组 | | HD 组 | | 健康组 |
|--------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | |
| MOT/(pmol/L) | 636.65 \pm 98.02 [^] | 385.36 \pm 89.64 ^{^*} | 708.58 \pm 126.68 [^] | 389.41 \pm 78.26 ^{^*} | 228.47 \pm 28.74 |
| SS/(mg/L) | 68.02 \pm 16.35 [^] | 67.58 \pm 19.24 [^] | 72.58 \pm 8.62 [^] | 68.60 \pm 10.16 [^] | 42.38 \pm 6.42 |
| VIP/(ng/L) | 118.64 \pm 17.68 [^] | 117.26 \pm 11.82 [^] | 108.92 \pm 20.73 [^] | 116.39 \pm 13.40 [^] | 58.62 \pm 11.63 |

组内治疗前后相比差异显著, $*P<0.05$; 与对照组相比差异显著, [^] $P<0.05$

3 讨论

消化道症状是慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)患者最为常见、症状最明显的临床症状之一, 在非透析治疗的 CRF 患者中其发病率高达 80%。传统观点认为, 慢性肾衰竭患者出现消化道症状的主要危险因素是尿毒症毒素, 但随着 CRF 患者接受透析治疗后, 仍有消化道症状的高发生比例, Salamon 等^[1]研究中发现腹膜透析消化道症状发生率达 85%, 而血液透析患者的发生率为 51%。长期消化道症状会严重影响营养的摄入, 透析可以导致一些白蛋白、微量元素等营养成分的丢失, 造成营养不良, 进入恶性循环, 导致死亡、感染等风险明显增加, 因此透析患者的消化道症状更应引起重视。本研究结果也显示在 HD 和 PD 患者中消化道症状评分在反酸、恶心、腹胀、嗝气、便秘 5 个常见症状都有不同程度的发生, 且腹膜透析患者在反酸、腹胀、嗝气及便秘症状得分远高于血液透析, 说明腹膜透析有更明显的消化道症状, 这与 Dong 等^[4]的研究结果相似。可能与下面因素有关: (1) 腹透液注入引起腹腔压力增加; (2) 毒素、缺氧及理化因素导致下食管括约肌功能失调; (3) 葡萄糖的吸收和代谢导致胃排空时间延长; (4) 胃肠激素体内蓄意, 导致胃肠功能

紊乱等^[5-8]。

近年来, 随着对慢性肾衰竭消化道症状的重视, 其发病机制研究也有不断深入, 发现肾脏是胃肠激素的主要生物降解和清除场所, 但患者处于肾功能衰竭的状态时, 胃肠激素蓄积以及尿毒症毒素均是引起慢性肾衰竭患者出现消化道症状的主要因素^[9-10]。而在透析的患者中, 虽然透析方式可能清除部分胃肠激素, 但胃肠激素的生成量远远大于清除量, 因此在透析患者中胃肠激素的蓄积情况更为明显。既往研究对 15 例患者血液透析 4 h 前后的部分胃肠肽激素血浆浓度水平变化进行研究, VIP、SS 等胃肠激素透析前后比较无统计学差异。国内有研究显示 HD 后血浆 VIP 明显下降, 其原因可能与透析中 VIP 通过透析膜滤出及肾衰并发症有所纠正有关^[11]。也有学者证实部分胃肠激素水平升高的原因可能与血液透析治疗本身的刺激相关^[12], 也有研究发现普通肝素对胃肠肽激素的影响, 可使血浆胃动素浓度明显下降。本研究中也显示, 在 HD 和 PD 组中, MOT、SS、VIP 的水平均明显高于健康对照组 ($P<0.05$), 表明虽然经过规律透析治疗, 但在这些患者中仍有 MOT、SS、VIP 的明显潴留, 且在 PD 组和 HD 组中并未见明显差异, 这些胃肠激素的明显潴

留与消化道症状发生关系密切。本文并未进行不同的透析治疗对上述胃肠激素清除的比较及其相关因素分析,可在今后的研究中继续研究。

胃动素(motilin, MOT)是由小肠 MO 细胞分泌的一种消化道激素,其可以通过激发消化间期肌电活动Ⅲ相,促进胃强力收缩和小肠分节运动,以促进胃肠道对电解质和水等物质的运输^[13],在胃肠道症状的发生过程中起着重要的作用。西沙必利作为第三代胃肠动力药的代表药物,不仅可以增强全胃肠道的收缩与蠕动,而且可以改善胃窦与十二指肠之间的协调功能,以防止酸反流,加强胃部排空。早期关于西沙必利治疗糖尿病胃轻瘫患者的研究也指出,西沙必利可以降低糖尿病胃轻瘫患者血浆胃动素,达到改善患者胃肠运动功能的效果^[14]。多项临床研究显示,西沙必利单独使用或联合用药,都能明显改善消化道症状,治疗效果肯定^[3,15-16],本研究也显示在应用西沙必利治疗后的 PD 组和 HD 组患者消化道症状评分均有明显的改善($P<0.05$),这说明,西沙比利有助于改善透析患者消化道症状。本研究中两组治疗前后的消化道症状明显改善,但尿毒症毒素尿素氮、血肌酐水平、HGB 水平在治疗前后并没有明显变化,并且 Kt/v 水平也无改善,说明患者症状的改善与尿毒症毒素的清除无明显关系。但是 PD 组治疗前后的 ALB 水平有升高($P<0.05$),这可能与消化道症状减轻后,患者营养状况有所改善有关。PD 患者治疗过程中会有白蛋白的丢失,本研究中 HD 组白蛋白水平明显高于 PD 组,但在 HD 组治疗前后无明显变化,可能与患者消化道症状并不很突出,即使经过治疗评分有所降低,但营养状况较前并无变化有关。此外,观察到 PD 组和 HD 组在应用西沙必利治疗前后, MOT 水平在两个研究组中有明显下降($P<0.05$),但 SS 和 VIP 水平无变化,说明西沙必利可能通过降低透析患者血清 MOT 蓄积的含量,调节胃肠道功能,使 MOT 更好的发挥生理功能,进而改善其消化道症状。

综上所述,西沙必利可以改善透析患者酸反流、恶心、腹胀、嗝气以及便秘等各消化道症状,尤其对于症状更明显的腹膜透析患者,可以改善患者营养状况,同时降低患者血清胃动素蓄积的含量,

改善胃肠功能。

参考文献:

- [1] Salamon K, Woods J, Paul E, et al. Peritoneal dialysis patients have higher prevalence of gastrointestinal symptoms than hemodialysis patients[J]. J Ren Nutr, 2013(23): 114
- [2] Nand N, Malhotra P, Bala R. Evaluation of upper gastrointestinal symptoms and effect of different modalities of treatment in patients of chronic kidney disease[J]. J Ind Acad Clin Med, 2014, 15(3):182
- [3] 李西睦,孙晓慧,喻广娟,等.多潘立酮、西沙必利及小剂量红霉素治疗早产儿喂养不耐受临床效果比较[J]. 山东医药, 2010, 50(43):104
- [4] Dong R, Guo Z Y, Ding J R, et al. Gastrointestinal symptoms: A comparison between patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(32): 11370
- [5] Dejardin A, Robert A, Goffin E. Intraperitoneal pressure in PD patients:relationship to intraperitoneal volume, body size and PD related complications[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007,22 (5): 1437
- [6] Van V, Schoonjans R S, Struijk D G, et al. Influence of dialysate on gastric emptying time in peritoneal dialysis patients[J]. Perit Dial Int, 2002, 22(1): 32
- [7] Bacci M, Russo F, Carvalho G, et al. Endoscopic alterations in a cohort of hemodialysis patients: a cross-sectional study[J]. Int J Gen Med, 2014, 16(7): 459
- [8] Santos P R, Monteiro D L, de Paula P H, et al. Voluemic status and dyspepsia in end-stage renal disease patients[J]. Nephrology(Carlton), 2015, 20(8): 519
- [9] Manley K J. Saliva composition and upper gastrointestinal symptoms in chronic kidney disease[J]. Kidney Res Clin Pract, 2014, 40(3):172
- [10] 贾佑铎,郭兆安.慢性肾衰竭消化系统症状发病机制及治疗研究新进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014,15(10):936
- [11] 张静,郭立华,姜琦,等.胃肠肽激素在慢性肾功能衰竭患者行血液透析后的变化影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016,21(1):135
- [12] 颜怀荣,东阳,程悦,等.血液透析联合血液灌流治疗对慢性肾衰患者微炎症状态的影响[J]. 西部医学, 2015,27(2):218
- [13] Pierre P, Peeters T L. Motilin[J]. Curr Opin Endocrinol Diab Obes, 2008,15(1):54
- [14] 张彤彦,王雁,袁申元,等.西沙比利对糖尿病胃轻瘫患者胃运动功能及血浆胃动素的影响[J]. 首都医科大学学报,2001,22(3):236
- [15] Tatsuta M, Iishi H, Nakaizumi A, et al. Effect of treatment with cisapride alone or in combination with domperidone on GE and gastrointestinal symptoms in dyspeptics[J]. Aliment Pharmacol Therapeut, 2007, 6(2):221
- [16] Talley N J, Walker M M, Holtmann G. Functional dyspepsia[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2016, 32(6):467

(2019-06-07 收稿)