

木香顺气丸对尿毒症前期患者消化功能紊乱的影响及机制研究

蔡 威¹ 陈文莉² 付会玲²

摘要 目的 观察木香顺气丸对尿毒症前期患者消化功能紊乱的影响并探讨其机制。**方法** 将 40 例具有消化道症状的尿毒症前期患者随机分为木香顺气组和莫沙必利组,每组 20 例,另选取 20 名体检正常人员作为对照组。木香顺气组口服木香顺气丸每次 6 g,每天 3 次,餐后 30 min 服用。莫沙必利组口服枸橼酸莫沙必利片,每次 5 mg,每天 3 次,餐前 30 min 服用。疗程为 4 周。观察患者临床疗效、监测胃电图、血清胃泌素(gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MTL)、安全性及复发率。**结果** 木香顺气组总有效率及复发率为 90% (18/20) 和 15% (3/20), 莫沙必利组为 60% (12/20) 和 45% (9/20), 木香顺气组均优于莫沙必利组($\chi^2=4.8, P=0.025$; $\chi^2=4.29, P=0.025$)。治疗后,与本组治疗前比较,木香顺气组和莫沙必利组的正常节律百分比升高,胃动过缓率降低,血清 GAS 及 MTL 含量升高($P<0.05, P<0.01$);与莫沙必利组比较,木香顺气组胃动过缓率降低明显,血清 GAS 及 MTL 含量升高($P<0.05, P<0.01$)。**结论** 木香顺气丸能有效改善尿毒症前期患者消化功能紊乱,其作用机制可能是通过促进患者胃肠动力、调控血清胃肠激素水平,从而改善消化功能。

关键词 木香顺气丸;尿毒症前期;消化功能紊乱;胃电图;胃泌素;胃动素

Effect of Muxiang Shunqi Pill on Digestive Disorders of Prephase Uremia Patients and Its Mechanism CAI Wei¹, CHEN Wen-li², and FU Hui-ling² 1 Department of Gastroenterology, Wuhan Center-Hospital, Wuhan (430014); 2 Department of Nephrology, Wuhan Center Hospital, Wuhan (430014)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Muxiang Shunqi Pill (MSP) on digestive disorders of prephase uremia patients, and to study its underlying mechanism. **Methods** A total of 40 prephase uremia patients with gastrointestinal symptoms were randomly and equally assigned to the MSP group and the Mosapride group. Besides, 20 subjects with normal physical examinations were recruited as the control. Patients in the MSP group took MSP, 6 g each time, three times per day, taken 30 min after dinner. Those in the Mosapride group took Mosapride Tablet (MT), 5 mg each time, three times per day, taken 30 min before dinner. The therapeutic course for all was 4 weeks. The clinical curative effect was observed. Electrogastrogram, serum levels of gastrin (GAS) and motilin (MTL), safety and recurrence rate were evaluated. **Results** The total effective rate was 90% (18/20) and the recurrence rate was 15% (3/20) in the MSP group, higher than those of the Mosapride group [60% (12/20), $\chi^2=4.80, P=0.025$; 45% (9/20), $\chi^2=4.29, P=0.025$]. Compared with before treatment in the same group, the percentage of normal rhythm increased, the bradygastria rate was lowered, serum levels of GAS and MTL increased in the two groups after treatment ($P<0.05, P<0.01$). Compared with the Mosapride group, the bradygastria rate decreased more obviously, serum levels of GAS and MTL were increased more in the MSP group ($P<0.05, P<0.01$). **Conclusion** MSP could effectively improve digestive disorders of prephase uremia patients, which might be achieved through promoting gastrointestinal motility and regulating serum levels of gastrointestinal hormones.

KEYWORDS Muxiang Shunqi Pill; prephase uremia; digestive disorder; electrogastrogram; gastrin; motilin

作者单位:1. 湖北省武汉市中心医院胃肠外科(武汉 430014); 2. 湖北省武汉市中心医院肾内科(武汉 430014)

通讯作者:付会玲, Tel:15327290223, E-mail: fhvip@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2017.01.0034

临床上绝大多数尿毒症前期或者尿毒症患者均会出现消化系统症状或因消化系统症状发现尿毒症^[1],目前临床上多用西药治疗,存在不良反应、易复发等问题。中成药木香顺气丸在治疗反流性食管炎^[2],功能性消化不良^[3],妇产科术后腹胀^[4],肝性腹胀,中老年患者腹部手术后胀气等方面具有良好的疗效,然而其在慢性肾脏病患者中的应用少有研究及报道。2014 年 12 月—2015 年 6 月笔者采用木香顺气丸治疗具有消化道症状的尿毒症前期患者,并分别以莫沙必利片治疗的患者和体检正常人员作为对照进行观察。现报告如下。

资料与方法

1 诊断标准 根据 2002 年肾脏病生存质量指导(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI)对慢性肾脏病的定义及分期^[5],尿毒症前期相当于慢性肾脏病 4 期,即严重的肾小球滤过率(eGFR)下降,eGFR 15~29 mL/(min·1.73 m²)。

2 纳入标准 (1)试验组纳入者为尿毒症前期患者:血肌酐水平位于 400~600 μmol/L,eGFR 位于 15~29 mL/(min·1.73 m²);(2)有不同程度的胃肠道症状:恶心、呕吐、上腹部痛、腹胀、厌食、早饱、便秘、腹泻等;(3)自愿参与本试验研究,并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)试验前 4 周经胃镜、消化道钡餐或其它检查明确有器质性胃肠道疾病的患者;(2)经 B 超,血生化等检查明确有胆囊炎、胆结石、甲亢、糖尿病及胰腺相关疾病者;(3)入组前 1 周和观察期间服用解痉、止吐、抑酸、止痛、促动力、抗胆碱、保护胃黏膜药物及其他可能影响试验结果的药物者;(4)结缔组织病、精神病患者;(5)妊娠或有妊娠意向及哺乳期的妇女;(6)精神上或者法律上的残疾患者及乙醇或其他药物滥用者;(7)已知对试验相关药物过敏或对多种药物过敏及过敏体质者;(8)年龄<20 岁或>70 岁者;(9)参加本试验研究前 3 个月内参加过其他药物的临床观察者。

4 一般资料 40 例为 2014 年 12 月—2015 年 6 月在武汉市中心医院肾内科住院部治疗的尿毒症前期患者,上述患者均有不同程度的胃肠道症状(恶心、呕吐、上腹部痛、腹胀、厌食、早饱、便秘、腹泻等),血肌酐水平位于 400~600 μmol/L,eGFR 位于 15~29 mL/(min·1.73 m²)。其中男性 34 例,女性 6 例,年龄 42~60 岁,平均年龄(51±5)岁;按照随机数字表法将 40 例患者随机分为两组,即莫沙必利组和木

香顺气组,每组 20 例。其中莫沙必利组男性 15 例,女性 5 例,年龄 43~58 岁,平均年龄(50±3)岁,病程 3~7 个月,平均病程(5±2)个月;木香顺气组男性 16 例,女性 4 例,年龄 44~60 岁,平均年龄(53±4)岁,病程 2~6 个月,平均病程(4±1)个月。上述 2 组患者性别、年龄、病程等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。另选取同时段在我院体检科查体的正常人员 20 名为正常对照组,其中男性患者 17 名,女性 3 名,年龄 42~60 岁,平均年龄(50±4)岁。本研究获得武汉市中心医院伦理委员会批准。

5 治疗方法 木香顺气组口服木香顺气丸[北京同仁堂制药有限公司生产;产品批号:01200309816;成分:木香、砂仁、香附(醋制)、槟榔、甘草、陈皮、厚朴(制)、枳壳(炒)、苍术(炒)、青皮(炒)],每次 6 g,每天 3 次,餐后 30 min 服用。莫沙必利组口服枸橼酸莫沙必利片(日本住友制药株式会社生产,苏州住友制药有限公司分装;批号:01420218281),每次 5 mg,每天 3 次,餐前 30 min 服用。上述两组患者除上述处理有差别外,其余护肾(羟苯磺酸钙胶囊,复方 α-酮酸片),排毒(药用炭片,包醛氧化淀粉胶囊,碳酸氢钠片)等治疗无差异。正常对照组 20 名体检正常志愿者的胃电图及胃肠激素体检结果作相应指标的正常参考值。治疗周期为 4 周,要求所有人员清淡饮食、禁辛辣食物、禁烟酒,期间进行观察,每天记录服药后症状变化情况及不良反应。

6 观察指标及方法

6.1 临床症状采用半定量计分法进行计分 将上腹胀、嗝气、上腹痛、早饱、纳差、恶心或呕吐 6 个主症进行分级,共 5 级。0 级:无症状,计 0 分;1 级:偶尔出现症状或程度较轻,不影响生活工作,计 1 分;2 级:介于 1 级和 3 级之间,计 2 分;3 级:症状频繁,明显影响生活和工作,计 3 分;4 级:症状严重,患者异常痛苦,计 4 分。通过计算治疗前后的症状总积分,获得疗效指数。疗效指数=(疗前积分-疗后积分)/疗前积分×100%^[6]。

6.2 疗效标准 参照参考文献[6],治愈:临床症状,体征消失,疗效指数≥95%;显效:临床症状,体征减轻 2 级以上,75%≤疗效指数<95%;有效:临床症状,体征减轻 1 级以上,25%≤疗效指数<75%;无效:临床症状,体征均无减轻,甚至加重,疗效指数<25%。

6.3 胃电图检测试验 开始第 1 天和 4 周后的清晨采用 BSR-1 型胃电图仪对各组进行空腹胃电图检查,主要监测参数包括正常慢波节律、胃动过缓、胃

动过速、节律紊乱等,记录时间为 15 min,记录过程中各组患者及正常人员保持安静。其中胃电图的正常值参照 2000 年全国胃电图会议的评定标准^[7],即胃电图正常慢波 2.4 ~ 3.7 次/min 为正常节律, <2.4 次/min 为胃动过缓, >3.7 次/min 为胃动过速,正常节律百分比 >70%。

6.4 胃泌素(gastrin, GAS)及胃动素(motilin, MTL)检测试验 开始第 1 天和 4 周后抽取空腹患者静脉血 3 mL,用放射免疫法测定胃泌素、胃动素,试剂盒购买于上海安研商贸有限公司。其中胃泌素试剂盒批号:HL10130,胃动素试剂盒批号:HL10129。

6.5 安全性指标观察 用药期间患者出现不良反应的情况,以及治疗前后血、尿、便常规,肝、肾功能,血压,心电图等改变。每天详细记录药物不良反应表现、处理措施及转归。

6.6 复发率随访 对完成 4 周试验的病例随访 2 周,观察复发情况。

7 统计学方法 采用 Graphpad Prism 5 软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者疗效比较(表 1) 木香顺气组总有效率为 90% (18/20),莫沙必利组总有效率为 60% (12/20)。木香顺气组总有效率优于莫沙必利组 ($\chi^2 = 4.8$, $P = 0.025$)。

表 1 两组患者疗效比较 [例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
木香顺气	20	13(65)	3(15)	2(10)	2(10)	18(90)*
莫沙必利	20	5(25)	4(20)	3(15)	8(40)	12(60)

注:与莫沙必利组比较, * $P < 0.05$

2 各组患者治疗前后胃电图检测情况比较(表 2) 治疗前,木香顺气组、莫沙必利组和正常对照组

胃电图各参数两两比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,与本组治疗前比较,木香顺气组和莫沙必利组的正常节律百分比升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),胃动过缓率降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$);与莫沙必利组比较,木香顺气组胃动过缓率降低明显 ($P < 0.05$)。

3 各组治疗前后血清 GAS 和 MTL 水平比较(表 3) 治疗前,木香顺气组、莫沙必利组和正常对照组血清 GAS 和 MTL 含量两两比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,与本组治疗前比较,木香顺气组和莫沙必利组血清 GAS 及 MTL 含量升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$);与莫沙必利组比较,木香顺气组的血清 GAS 及血清 MTL 含量升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 3 各组治疗前后血清 GAS 及 MTL 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	GAS	MTL
木香顺气	20	治疗前	31.81 ± 8.02	289.94 ± 44.27
		治疗后	43.81 ± 6.95 ** Δ	332.89 ± 33.69 ** $\Delta\Delta$
莫沙必利	20	治疗前	31.40 ± 7.85	280.33 ± 33.60
		治疗后	38.74 ± 7.28 **	302.81 ± 34.57 *
正常对照	20	—	46.14 ± 8.11	347.12 ± 12.69

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与莫沙必利组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

4 安全性分析两组 患者均对试验用药有良好的耐受性,木香顺气组出现腹痛 1 例,莫沙必利组出现腹泻 2 例、谷丙转氨酶升高 1 例。腹泻和腹痛患者分别于试验开始后 2 天和 3 天自行缓解,未予特殊处理,继续完成治疗;转氨酶升高者于疗程结束 1 周后恢复正常。上述不良反应均不影响治疗;无脱落病例。两组患者用药前后血、尿、便常规,肝、肾功能,心电图等未见明显异常改变,无低血压发生。

5 两组患者 病情复发率比较 木香顺气组复发率为 15% (3/20),莫沙必利组复发率为 45% (9/20),木香顺气组复发率明显低于莫沙必利组 ($\chi^2 = 4.29$, $P = 0.025$)。

表 2 各组患者治疗前后胃电图检测情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	主频率 (C/min)	正常节律百分比 (%)	胃动过缓率 (%)	胃动过速率 (%)
木香顺气	20	治疗前	1.45 ± 0.63	27.95 ± 7.27	73.05 ± 15.64	8.35 ± 4.56
		治疗后	1.75 ± 0.46	38.99 ± 12.80 **	56.25 ± 14.96 ** Δ	6.27 ± 4.06
莫沙必利	20	治疗前	1.49 ± 0.54	28.48 ± 10.67	73.90 ± 11.28	8.52 ± 4.46
		治疗后	1.54 ± 0.45	37.82 ± 12.58 *	65.10 ± 12.16 *	8.20 ± 6.04
正常对照	20	—	1.73 ± 0.51	40.14 ± 10.81	54.70 ± 12.90	6.16 ± 3.66

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与莫沙必利组同期比较, $\Delta P < 0.05$

讨 论

尿毒症前期是慢性肾脏病的第 4 期,此时患者体内代谢废物大量堆积,毒素水平(血肌酐、尿素氮等)明显升高。尿素氮是幽门螺旋杆菌(*HP*)代谢的底物,会增加尿毒症患者 *HP* 感染率,从而加重胃肠不适。研究证实,血液透析能降低患者体内尿素氮水平,从而显著降低尿毒症患者感染 *HP* 的概率^[8];尿素氮会引起黏膜屏障中氢离子的反渗从而加重胃黏膜损伤;另外,患者肠道内细菌尿毒酶将大量的尿素分解为氨,氨刺激胃肠道黏膜引起炎症和多发性小溃疡^[9];因此,患者会出现不同程度的上腹胀、嗝气、上腹痛、早饱、纳差、恶心或呕吐等症状,临床常用西药多有不良反应、疗效不够理想、容易复发、价格昂贵等问题,本研究首次尝试应用中药木香顺气丸来治疗尿毒症前期患者的上述症状,疗效显著,其总有效率高于莫沙必利片;其安全性相对较高,患者服用后少有不良反应的发生;而且复发率明显低于莫沙必利片。

木香顺气丸由木香、厚朴、槟榔、甘草、桔壳、香附、陈皮、苍术、砂仁、青皮等中药构成,其中木香、香附是君药,其余为臣药。方中木香具有增强肌张力,提高胃肠蠕动幅度,促进胃排空和肠推进,能够对抗氯化钡、乙酰胆碱和组织胺引起的肠肌痉挛^[10];经证实,木香、厚朴对葡萄球菌、链球菌、大肠杆菌等具有不同程度的抗菌和抑菌效果^[10]。而臣药中的厚朴经现代药理学研究证实,具有抗菌、抗氧化、抗过敏、影响胃肠活动、松弛肌肉和抑制中枢等作用^[11];槟榔通过兴奋 M 胆碱受体引起腺体分泌增加,尤其使唾液腺分泌增加,提高胃肠平滑肌的张力,促进肠蠕动,促进消化液分泌,改善食欲^[12];甘草可以促进消化液分泌,促进体内积气排出,并具有一定程度的抗幽门螺旋杆菌及其他病原微生物的作用,有利于炎症的恢复^[13];桔壳可以显著增强阿托品抑制模型小鼠胃肠运动,排除消化道的滞气和积食^[13]。研究中观察到木香顺气丸和莫沙必利片均能不同程度的改善胃肠动力,调整胃肠节律,增加正常胃肠节律百分比;而木香顺气丸在降低胃动过缓率方面更胜一筹,此结果与上述相关研究报道不谋而合。

本研究发现,木香顺气丸可以明显增加尿毒症前期患者血清胃泌素和胃动素水平。胃泌素又称促胃液素,由胃窦和十二指肠的 G 细胞分泌,已被证实可以促进胃酸、胃蛋白酶和内因子的分泌,营养胃黏膜,增加胃黏膜血流量,并能广泛影响消化系统运动。它是目前发现的唯一可以在 3 个层面(即中枢神经系统、

外周一迷走神经和肠神经系统)兴奋胃运动的胃肠激素^[14]。胃动素主要由空场上段和十二指肠的 M 细胞分泌,属于消化间期激素,周期性释放于消化间期,通过胃肠道平滑肌细胞的特异性受体发挥作用,增加细胞内 cGMP 水平,升高细胞内 Ca^{2+} 浓度,诱发消化间期综合肌电位,引起胃肠道周围性收缩和蠕动^[15,16],促进胃排空。现代药理学研究证实,服用木香 30 min 后血清胃动素水平明显升高,从而加速胃排空^[12]。上述研究进一步阐述了木香顺气丸发挥治疗作用提高总有效率的相关机制。

根据安全性分析,笔者认为按照常规剂量长期服用木香顺气丸,没有明显的不良反应。据报道,木香顺气丸中具有潜在副作用的主要成分为辛弗林,而辛弗林结构类似于麻黄碱,具有兴奋中枢神经的作用,长期服用存在潜在的心血管疾病风险^[17]。而木香顺气丸中的 3 味药材—青皮、陈皮和枳壳均含有不同程度的辛弗林,经测试,即使每日按照说明书规定的最高剂量服用,市面上不同批次及厂家生产的木香顺气丸中辛弗林的含量均未超过加拿大卫生总署颁布的法规建议 30 mg^[17],这进一步支持木香顺气丸在临床工作中的长期应用。

木香顺气丸可以明显改善尿毒症前期患者消化系统症状,且用药安全、复发率低,它是一种中成药,不需煎服,使用方便,值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] 刘宁,黄雯.慢性肾功能不全消化系统症状的发病机制[J].北京医学,2005,27(10):628-630.
- [2] 范吉兴,刘晶.木香顺气丸辅助治疗反流性食管炎 69 例[J].中国社区医师(医学专业半月刊),2008,10(24):133.
- [3] 朴基万,柴俊田.木香顺气散治疗功能性消化不良的临床观察[J].中医药学报,2003,31(02):36.
- [4] 高敏,汝明.木香顺气丸对妇科手术后腹胀及胃肠功能恢复的临床观察[J].中医临床研究,2013,5(1):91-92.
- [5] 张益明.慢性肾脏病的定义及分期[J].中国中西医结合肾病杂志,2004,5(2):120.
- [6] Stanghellini E, van der Heijden PG. A multiple-record systems estimation method that takes observed and unobserved heterogeneity into account[J]. Biometrics, 2004, 60(2): 510-516.
- [7] 柯美云,周吕.胃电图检查及其评判标准(试行)[J].基础医学与临床,2001,21(z1):112.
- [8] Chong VH. Impact of duration of hemodialysis on gastrointestinal symptoms in patients with end

- stage renal failure[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2010, 19(4): 462-463.
- [9] 崔泽忠,李友芸,易刚,等.慢性肾功能不全病人胃电图的变化[J].泸州医学院学报,1999,22(6): 493-494.
- [10] 高敏,汝明.木香顺气丸对妇产科手术后腹胀及胃肠功能恢复的临床观察[J].中医临床研究,2013,5(1): 91-92.
- [11] 姜宁,刘晓鹏,高秀丽,等.快速提取及测定木香顺气丸中厚朴酚与和厚朴酚的研究[J].江西师范大学学报(自然科学版),2007,31(4): 347-349.
- [12] 黄建东,农田泉.木香顺气丸治疗原发性肝癌术后肠胀气疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2011,20(24): 3046-3047.
- [13] 王芬,王永兰.中西医结合治疗幽门螺杆菌导致功能性消化不良的疗效观察[J].中医药导报,2015,21(4): 75-78.
- [14] 郑雄,李健,陈秋夏,等.消化性溃疡患者血浆促胃液素及胃动素浓度和胃肌电节律的改变[J].中国中西医结合消化杂志,2007,15(5): 324-325.
- [15] 宋红丽,祝英华,刘桂梅.肝炎后肝硬化胃动力改变及胃动素检测意义[J].医师进修杂志,2001,24(3): 14-15.
- [16] 张丽贤,袁双珍,陈玉梅,等.中西医结合治疗对胃食管反流病食道动力及酸反流的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(23): 205-208.
- [17] 魏清芳,辛爱玲,王嘉林.HPLC法测定木香顺气丸中辛弗林的含量[J].安徽医药,2010,14(11): 1290-1292.

(收稿:2016-06-16 修回:2016-11-02)

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2017 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine*

Chinese Journal of Integrative Medicine (《中国结合医学杂志》)是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊,旨在促进结合医学及替代医学的国际交流,及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录,如:Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/Medline、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excerpta Media (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。根据 2014 年 7 月底汤姆森公司公布的 2013 年期刊引证报告,本刊 SCI 影响因子为 1.401。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约,正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

Chinese Journal of Integrative Medicine 为大 16 开本,铜版纸印刷,彩色插图,2011 年改为月刊,80 页,国内定价为 40.00 元/期,全年定价:480.00 元。国际标准刊号:ISSN 1672-0415,国内统一刊号:CN 11-4928/R,国内邮发代号:82-825,海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62874291;E-mail: cjim_en@cjim.cn;网址: <http://www.cjim.cn>。