

莫沙必利治疗功能性消化不良的 随机双盲对照研究

陈世耀 王吉耀 朱畴文 袁耀宗 邹冰 夏璐 刘吉永 许洪伟 张尚忠
王青 解祥军 赵志泉 林琳 胡乃中 许建明

【摘要】 目的 评价枸橼酸莫沙必利治疗功能性消化不良的疗效及安全性。方法 采用随机对照双盲的临床试验设计方案。对象为功能性消化不良患者。试验组莫沙必利 5 mg, 对照组多潘立酮 10 mg 均为每日 3 次, 疗程 4 周。评价症状改善、胃排空和不良反应。结果 231 例入选病例中 222 例 (96.1%) 完成治疗和随访。试验组治疗 2 周后对早饱、上腹胀症状的总有效率分别为 84.5% 和 90.1%, 与对照组 (分别为 75.9%、82.2%) 相似, 但改善嗝气和烧心感明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗 4 周时试验组改善上腹胀和嗝气症状明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后症状积分总和和下降幅度试验组明显大于对照组 ($P < 0.05$)。对治疗前存在胃排空障碍的患者, 治疗 4 周后, 无论胃排空恢复正常患者比例 (46.2% vs. 25.9%, $P = 0.020$) 或者残留率下降幅度 (46.2% vs. 24.0%, $P = 0.003$) 试验组均明显大于对照组。两组总的不良反应发生率为 11.7% (试验组 9.6%, 对照组 14.0%; $P = 0.30$) 均较轻。结论 枸橼酸莫沙必利治疗可明显改善功能性消化不良患者的症状和胃排空, 不良反应少, 值得临床推广应用。

【关键词】 莫沙必利; 消化不良, 功能性; 临床试验

A randomized controlled Multi-center clinical trial on mosapride in the treatment of functional dyspepsia

CHEN Shi-yao*, WANG Ji-yao, ZHU Chou-wen, YUAN Yao-zong, ZOU Bing, XIA Lu, LIU Ji-yong, XU Hong-wei, ZHANG Shang-zhong, WANG Qing, XIE Xiang-jun, ZHAO Zhi-quan, LIN Lin, HU Nai-zhong, XU Jian-ming. *Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness and safety of mosapride on treatment of functional dyspepsia. **Methods** Randomized controlled clinical trial was conducted and patients suffered from functional dyspepsia were included. 5 mg mosapride was given three times daily for 4 weeks in the treatment group. 10 mg domperidone was given three times daily for 4 weeks as control. Changes on symptom score, gastric empty or new occurring events were included as outcomes. **Results** 231 patients suffered from functional dyspepsia were selected by inclusion and exclusion criteria from August 15 to Oct 22, 1999. Of these, 108 (46.8%) were males, versus 123 (53.2%) females and 118 (51.2%) in the treatment group and 113 (48.9%) as controls. 222 (96.1%) patients were followed up. Results showed that the total efficacy rates in early satiety and abdominal distension were 84.5% and 90.1% in mosapride after the 2 weeks of treatment. Mosapride seemed to be more effective in improving symptoms of belching and heartburn than that in controls ($P < 0.05$). In 4 weeks, the total efficacy in improving symptoms of abdominal distention and belching showed more effective in mosapride than that in controls ($P < 0.05$). Decrease of symptoms score was more in mosapride than that in controls ($P < 0.05$). Mosapride was less effective in controls in improving the gastric empty in terms of proportion (46.2% vs. 25.9%, $P = 0.020$) and range (46.2% vs. 24.0%, $P = 0.003$). Side effects would include diarrhea, constipation, headache, dizziness, insomnia, skin scare and the like. There was no significant difference between the two groups (9.6% in mosapride vs. 14.0% in controls). **Conclusion** Mosapride was safe and effective in improving the symptoms and gastric empty of functional dyspepsia.

【Key words】 Mosapride; Dyspepsia, functional; Clinical trial

作者单位 200032 上海, 复旦大学附属中山医院消化科(陈世耀、王吉耀、朱畴文); 上海第二医科大学附属瑞金医院消化科(袁耀宗、邹冰、夏璐); 山东省立医院消化科(刘吉永、许洪伟、张尚忠); 青岛市立医院消化科(王青、解祥军); 江苏省人民医院消化科(赵志泉、林琳); 安徽医科大学第一附属医院消化科(胡乃中、许建明)

枸橼酸莫沙必利是新近开发的消化道促动力药物。本临床试验为了观察莫沙必利用于治疗功能性消化不良患者的疗效及安全性,结果报告如下。

资料与方法

1. 研究设计:本研究为新药 II 期临床试验,采用随机对照双盲的临床试验设计方案,经复旦大学附属中山医院伦理道德委员会批准。参加单位包括上海中山医院、瑞金医院、山东省立医院、青岛市立医院、江苏省人民医院、安徽医科大学第一附属医院。

2. 病例选择:研究对象为功能性消化不良患者。入选标准:①年龄 18~65 岁;②具有早饱或上腹胀症状 2 级或以上并持续时间 > 4 周;③试验前 4 周内经胃镜检查排除胃肠道肿瘤、消化性溃疡;④B 型超声检查排除肝胆道系统疾病;⑤试验前 48 h 内停用影响本试验的抗胆碱药物、解痉药和其他胃动力药物;⑥患者及其家属知情并同意接受本试验。排除标准为:①妊娠或哺乳期妇女;②伴有其他严重疾病患者;③合并精神疾病或严重神经官能症患者;④不能表达主观不适症状者;⑤合并某些疾病不能停用抗胆碱药、解痉药物者。用药过程中出现其他严重疾病或出现严重不良反应者按剔除处理。

3. 随机化分组及干预:采用区组随机化方法,以每 4 例患者为一区组,通过计算机获取随机数字。患者按进入先后获得编号,接受相应的药物。试验组:枸橼酸莫沙必利片 5 mg/片,由连云港豪森制药有限公司提供;对照组:多潘立酮片 10 mg/片,西安杨森制药有限公司生产。给药方法:试验组和对照组相同,每天 3 次,每次 1 片,餐前口服,疗程 4 周。为达到双盲目的,将莫沙必利片做成多潘立酮相同外观,外包装上仅提供编号,由一名统计师制定随机区组表,将随机区组表交给药品管理者,在地区卫生机构监督下,将莫沙必利和对照品多潘立酮根据随机表上的分组分别贴上编号。患者和临床医师都不知道所给药物的分组情况。全部病例完成随访后,将原始资料输入计算机并核对无误后破盲。

4. 样本量的估计:根据 II 类新药 II 期临床试验的要求,病例数不少于 200 例。考虑到失访和中途可能退出试验的人数(控制在 10% 范围内),估计需要入选病例数 216 例,其中试验组 108 例,对照组 108 例,由参加本项研究的 6 家医院完成。

5. 资料收集:

(1) 登记病例的一般资料。试验前记录病例的

消化不良症状,按 0~3 级标准记录。0 级为无症状,记 0 分;1 级为有轻度感觉但不明显,记 1 分;2 级为症状稍重,但不影响工作,记 2 分;3 级为症状严重,难以坚持工作,记 3 分。分别在治疗后第 1、2、3、4 周按同样标准记录上述症状的变化。

(2) 病例在入选和治疗结束时进行血尿常规、肝肾功能、血糖、血脂检查并记录。

(3) 病例在入选时进行胃排空检查。胃排空障碍定义为标准餐后 4 h 残留率 $\geq 50\%$,对存在胃排空障碍患者,治疗后复查。采用标准试餐加钡条 X 线摄片方法确定患者胃排空情况。标准餐成分:水 400 ml,熟泡碗面 80 g,花生仁 20 g。内含液体 400 ml,热量 490 卡,蛋白质 20 g,脂肪 14 g,碳水化合物 65.8 g。标志物:含有 10 条小钡条的胶囊(北京二龙路医院生产)。检查步骤:食用标准试餐前至少禁食 10 h。检查当天清晨在医院内用标准试餐并在 15 min 内吃完,随后马上服用含有 10 条小钡条的胶囊一粒。在 2 h 和 4 h 后电透下摄片并记录小钡条在胃内的数量。如果难以肯定某小钡条在胃内或在近端十二指肠,则记为仍在胃内。如果 4 h 摄片仍有 50% 以上小钡条在胃内残留,则加摄 6 h 胃片。

(4) 治疗过程中任何新出现的其他症状均需以不良事件记录,需详细描述出现时间、严重程度、是否影响工作以及是否停药。严重不良反应需及时与研究负责人员联系并得到相关的处理意见。

6. 疗效评价:

(1) 症状评价:以早饱和上腹胀为主要评价指标,同时结合上腹痛、恶心、呕吐、嗝气、反酸、烧心等。痊愈为治疗后症状完全消失;显效为治疗后症状改善 2 个等级但未完全消失;有效为治疗后症状改善 1 个等级但未完全消失;无效为症状加重或无变化。症状积分评价按全部症状积分之和评价,比较两组治疗前后积分下降幅度。

(2) 胃排空评价:以标准餐后 4 h 残留率为评价指标。

7. 病例的依从性:入选病例均需知情同意,包括对本试验的意义、目的和方法的了解,以及药物的性能、药效和可能出现的不良反应,并签署知情同意书。研究者尽可能在各方面为病例提供方便并做详细解释,以增加依从性。因故未完成治疗、中断治疗者需详细记录。根据药片返还数确定病例服药依从性(病例实际服药数占规定服药数的百分比)。

8. 统计学分析:将全部数据输入计算机,应用

SPSS 统计程序处理资料。计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验, 症状疗效(等级资料)比较采用秩和检验(中心效应校正)。残留率资料通过平方根反正弦转换使资料正态, 两组比较采用 t 检验。

结 果

1. 两组病例入选资料: 自 1999 年 8 月 15 日至 10 月 22 日共有 231 例符合入选和排除标准的功能性消化不良患者纳入研究, 其中中山医院 43 例, 江苏省人民医院 35 例, 瑞金医院 36 例, 安徽医科大学一附院 39 例, 山东省立医院 42 例, 青岛市立医院 36 例。入选病例中, 男性 108 例(46.8%), 女性 123 例(53.2%), 破盲后明确莫沙必利试验组 118 例(51.1%), 多潘立酮对照组 113 例(48.9%)。222 例患者完成治疗和随访(96.1%), 7 例患者因失去联系以失访处理(试验组 2 例, 对照组 5 例), 失访率 3.0%。剔除病例 2 例(试验组 1 例, 对照组 1 例), 剔除率 0.9%, 其中试验组 1 例治疗 1 周后出现头痛于 2 周后改用其他药物, 对照组 1 例由于效果欠佳患者自行改用其他治疗。222 例完成治疗的病例进入最后统计分析(PP 分析), 服药依从性均达到 90% 以上。两组病例在入选时一般资料具有可比性(表 1), 消化不良症状分级比例相似。

表 1 莫沙必利治疗功能性消化不良试验组和对照组一般资料比较

项目	试验组 (n = 115)	对照组 (n = 107)	P 值
性别(男/女)	54/61	50/57	0.973*
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	44 ± 12	43 ± 13	0.700**
吸烟比例(%)	22/115(19.1)	22/107(20.6)	0.789*
饮酒比例(%)	28/115(24.3)	25/107(23.4)	0.864*
复诊比例(%)	63/115(54.8)	57/107(53.3)	0.712*
曾用胃动力药比例(%)	63/115(54.8)	57/107(53.3)	0.958*

* χ^2 检验; ** t 检验

2. 症状疗效评价: 治疗后 2 周两组症状疗效评价结果显示, 试验组对早饱、上腹胀症状的总有效率分别达到 84.5% 和 90.1%, 与对照组(75.9%, 82.2%)相似; 对嗝气和烧心感的痊愈比例分别达到 37.1% 和 63.8%, 均高于对照组(23.1%, 42.9%; $P < 0.05$)。治疗 4 周结果显示: 在上腹胀、嗝气两种症状上试验组明显优于对照组, 其他症状的疗效相似(表 2)。按照全部症状积分综合评价疗效结果显示, 无论试验组或者对照组, 治疗后症状积分总和

较治疗前均有明显下降, 在 2 周和 4 周时试验组下降幅度($6.1 \pm 3.6, 8.0 \pm 3.9$)均明显大于对照组($4.8 \pm 2.7, P = 0.003; 6.6 \pm 3.4, P = 0.005$)。

3. 胃排空疗效评价: 207 例(93.2%)患者在入选后进行了胃排空检查, 57 例(27.5%, 其中试验组 31 例 29.0%, 对照组 26 例 26.0%) 4 h 残留率 $< 50\%$, 其中 14 例(试验组 6 例 4.7%, 对照组 8 例 8%) 2 h 残留率 $< 50\%$ 。150 例(72.5%, 其中试验组 77 例, 71.3%; 对照组 73 例, 73.7%, $P = 0.695$)患者在治疗前存在胃排空障碍(4 h 胃内钡条残留率 $\geq 50\%$), 其中 133 例(88.7%)患者进行了复查, 试验组 65 例, 对照组 58 例。结果显示: 胃排空障碍改善的比例在试验组明显高于对照组(46.2% vs. 25.9%, $P = 0.020$)。

表 3 显示有胃排空障碍患者的残留率比较情况, 两组在治疗前残留率无明显差异, 治疗后无论试验组或者对照组, 残留率均明显下降, 但试验组下降幅度高于对照组, 差异有统计学意义。

表 2 莫沙必利治疗 4 周后试验组和对照组症状疗效比较

症状疗效	试验组	对照组	Z 值	P 值*
早饱				
痊愈	70/105(68.0)	53/87(60.9)		
显效	7/105(6.80)	9/87(10.3)	-1.02	0.307
有效	23/105(22.3)	19/87(21.8)		
无效	3/105(2.9)	6/87(6.9)		
上腹胀				
痊愈	68/111(61.3)	47/101(46.5)		
显效	16/111(14.4)	18/101(17.8)	-2.16	0.031
有效	22/111(19.8)	29/101(28.7)		
无效	5/111(4.5)	7/101(6.9)		
上腹痛				
痊愈	67/81(82.7)	50/69(72.5)		
显效	1/81(1.2)	2/69(2.9)	-1.40	0.163
有效	6/81(7.4)	10/69(14.5)		
无效	7/81(8.6)	7/69(10.1)		
嗝气				
痊愈	69/97(71.1)	41/91(45.1)		
显效	5/97(5.2)	9/91(9.9)	-3.47	0.005
有效	16/97(16.5)	29/91(31.9)		
无效	7/97(7.2)	12/91(13.2)		
反酸				
痊愈	63/69(91.3)	39/44(88.6)		
显效	0/69(0.0)	0/44(0.0)	-0.45	0.651
有效	2/69(2.9)	2/44(4.5)		
无效	4/69(5.8)	3/44(6.8)		
烧心感				
痊愈	57/68(83.8)	41/49(83.7)		
显效	0/68(0.0)	0/49(0.0)	-0.06	0.949
有效	4/68(5.9)	2/49(4.1)		
无效	7/68(10.3)	6/49(12.2)		

注: 括号外数据为病例数, 其中分母为服药例数, 括号内数据为百分比; * 秩和检验

表3 试验组和对照组有胃排空障碍者 4 h 残留率(%) 比较

	试验组(n=65)	对照组(n=58)	t 值	P 值**
治疗前	95.4 ± 10.0	91.0 ± 16.7	1.772	0.660
治疗后	49.2 ± 41.5	67.1 ± 39.1	-2.446	0.016
差值	46.2 ± 42.2	24.0 ± 39.1	3.013	0.003
P 值*	0.000	0.000		

* 治疗前后比较,表中数据为残留率($\bar{x} \pm s$),采用配对 *t* 检验;

** 两组间比较,采用成组 *t* 检验

4. 安全性评价:生化检查显示男性患者,莫沙必利治疗后胆固醇及甘油三酯均有轻度升高,但均在正常值范围内,无临床意义。而对其他生化指标影响不明显。莫沙必利对女性患者包括胆固醇及甘油三酯在内的指标均无明显影响。两种药物对血尿常规、转氨酶均无明显影响。

试验组和对照组不良反应主要为腹泻(试验组和对照组各 6 例),其他少见的不良反应包括便秘、头痛、眩晕、失眠、皮疹等。试验组 1 例女性 60 岁患者,治疗 7 天后出现头痛症状,开始较轻,用药到 14 天时症状加重(中等程度),患者自行改用其他药物,1 周后头痛消失,当时未测血压,停药后 2 周血压 20/12 kPa,临床判断头痛与莫沙必利治疗可能无关。两组总的不良反应发生率为 11.7%(试验组 9.6%,对照组 14.0%),两组差异无显著性($P = 0.30$)。两组患者不良反应程度均较轻,在继续治疗过程中消失。

讨 论

功能性消化不良为临床常见病,主要表现为餐后上腹胀、早饱、恶心、呕吐、嗝气、反酸等症状。目前临床上已使用的促胃动力药物包括胃复安、多潘立酮和西沙必利。枸橼酸莫沙必利是新开发的消化道促动力药物^[1],实验动物研究结果显示,莫沙必利的药理作用具有以下三个特点:①选择性 5-羟色胺 5-HT₄ 受体激动剂;②作用部位在上消化道,刺激上消化道运动;③无多巴胺 D₂ 受体拮抗作用,具有更好的作用选择性。

本项研究显示,无论治疗 2 周或 4 周后症状积分总和的下降幅度在枸橼酸莫沙必利组明显高于对照组($P < 0.05$)。枸橼酸莫沙必利组在治疗 2 周后对于改善早饱、上腹胀等消化不良症状的总有效率分别为 84.5% 和 90.1%,与对照组多潘立酮(分别为 75.9%、82.2%)相似,在统计学上差异无显著性。但在改善嗝气和烧心感上痊愈的比例明显高于多潘立酮组($P < 0.05$)。治疗 4 周时莫沙必利组对于上

腹胀和嗝气症状的治疗作用明显优于多潘立酮组($P < 0.05$)。其他症状两组治疗作用相似,均得到不同程度的改善。

胃促动力药物通过增加胃排空改善功能性消化不良患者的症状,国内外类似的研究均肯定多潘立酮能明显改善胃排空作用^[2,3]。本研究采用胃排空检查客观地比较两种药物的疗效,显示在改善胃排空障碍上,两种药物均明显改善患者的胃排空。对治疗前存在胃排空障碍的患者,治疗 4 周后,无论胃排空恢复正常的比例(46.2% vs. 25.9%, $P = 0.020$)或者残留率下降幅度(46.2% vs. 24.0%, $P = 0.003$),莫沙必利治疗组均明显大于多潘立酮对照组,与近年来文献报告结果相似^[4-6]。

应用莫沙必利治疗,患者的耐受性良好,血尿常规及生化检查无异常改变。不良反应发生率在 10% 范围内,主要包括腹泻、头痛、眩晕、失眠等,程度均较轻,无需停药或特殊处理。

应用促动力药物治疗功能性消化不良,本组仍有部分患者疗效不佳,可考虑为:①功能性消化不良并不完全表现为动力障碍,部分患者为溃疡型^[7],临床上常有不同的主要症状,促动力药物的疗效也就不同,我们在进行治疗前胃排空检查结果也证实了这一点;②合并幽门螺杆菌(Hp)感染。目前 Hp 感染与功能性消化不良关系尚不完全确立^[8],本组部分治疗效果不佳的患者在试验结束后应用抗 Hp 治疗(Hp 检查阳性者)确实有效。

参 考 文 献

- 1 Yoshida N. Pharmacological effects of the gastroprokinetic agent mosapride citrate. Nippon Yakurigaku Zasshi, 1999, 113:299-307.
- 2 袁耀宗,徐家裕,江石湖,等.西沙必利对非溃疡性消化不良胃排空作用时间的研究.中华消化杂志,1998,18:50.
- 3 Wiseman L, Faulds D. Cisapride, an updated review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. Drugs, 1994, 47:116-152.
- 4 Hallerback BI, Bommelaer G, Bredberg E. Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: a placebo-controlled, randomized study. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16:959-967.
- 5 李见春,安保国,许崇德,等.莫沙必利治疗功能性消化不良.中国新药与临床杂志,2001,20:150-151.
- 6 达四平,赵晓曼,李宜辉,等.口服莫沙必利治疗功能性消化不良的随机对照试验.第三军医大学学报,2001,23:593-595.
- 7 Feinle-Bisset C, Andrews JM. Treatment of functional dyspepsia. Curr Treat Options Gastroenterol, 2003, 6:289-297.
- 8 Koelz HR, Arnold R, Stolte M, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia resistant to conventional management: a double blind randomised trial with a six month follow up. Gut, 2003, 52:40-46.

(收稿日期:2003-04-07)

(本文编辑:张林东)