

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.09.12

促胃肠动力药物研究现状

陈汇鑫¹, 唐建华^{1,2*}

(1. 西南大学动物科学学院, 重庆 402460; 2. 重庆方通动物药业有限公司, 重庆 402460)

[收稿日期] 2018-07-24 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 09-0075-05 [中图分类号] S859.79

[摘要] 胃肠动力迟缓类疾病由于发病特征的不显著, 在动物身上并未引起足够的重视, 但随着近几年畜牧业的不断发展, 其发病率不断升高, 对国家已造成了不可估量的损失。从药物机制、临床研究等方面对比阐述了人用及兽用促胃肠动力药物的应用现状, 旨在为兽用促胃肠动力药物的研发及兽医临床中的使用提供参考。

[关键词] 促胃肠动力; 机制; 作用; 现状

Research Status of Gastrointestinal Motility Drugs

CHEN Hui-xin¹, TANG Jian-hua^{1,2*}

(1. College of Animal Science, Southwest University, Chongqing 402460, China;

2. Chongqing Fangtong Animal Pharmaceutical Co., Ltd., Chongqing 402460, China)

Corresponding author: TANG Jian-hua, E-mail: tjh1818918@163.com

Abstract: Due to the insignificant characteristics of gastrointestinal motility, it has not attracted enough attention in animals. However, with the continuous development of animal husbandry in recent years, its incidence has been increasing, which has caused immeasurableness to the country. This article compares the application status of human and veterinary gastrointestinal motility drugs from the aspects of drug mechanism and clinical research, aiming at providing reference for the development of veterinary gastrointestinal motility drugs and their use in veterinary clinic.

Key words: gastrointestinal power; mechanism; effect; overview

随着人们生活方式的转变以及养殖业规模的不断扩大, 胃肠动力障碍性疾病发病率逐年递增, 国内外促胃肠动力药物的用量也随之不断加大^[1]。就动物方面而言, 目前国内集约化养殖成为一种趋势, 规模的扩大促使养殖模式的转变, 而模式转变的同时养殖技术却难以跟进, 如日粮配比等因素的

忽略就常导致畜体发生消化功能障碍; 而且, 随着如今宠物饲养的流行化, 兴趣使然已经成为多数人养宠物的理由, 但饲养经验的缺乏, 常导致动物机体营养摄入的不均衡, 由此所引发的动物胃肠功能障碍屡见不鲜。与人用促胃肠动力药物相比, 兽用促胃肠动力药物的研发力度远不及人用, 而且在兽

作者简介: 陈汇鑫, 硕士研究生, 从事兽医药剂学研究。

通讯作者: 唐建华。E-mail: tjh1818918@163.com.

医临床中还存在着许多促胃肠动力药物使用不规范的问题,最常见于宠物临床中,当动物发生积食便秘后,宠物医师常用人用促胃肠动力药物进行治疗;而在养殖业中,就常表现在多数养殖场只是从平时的饲养管理着手对动物胃肠功能障碍性疾病进行预防管理治疗,用药也只是用一些改善机体能量代谢的药物,其治疗效果并不显著。

胃肠道生理机能经机体多方面协调共同控制,其中涉及多个组织器官。当机体胃肠道动力不足时可引发如功能性消化不良、病理性呕吐、胃肠轻瘫等一系列疾病。胃肠道动力药物根据不同的诱因,通过神经或激素的调节,提高胃肠道敏感性,加快胃肠的蠕动作用,从而达到改善和减轻胃肠运动障碍的目的。目前在兽医领域,缺乏一种疗效好,副作用小,能用于孕畜的治疗性促胃肠动力药物,在人医临床中,促胃肠动力药物的研发从多巴胺受体拮抗剂一直到如今的 5-羟色胺(5-HT)受体激动剂,很多机理方面的问题并未完全阐明,本文对临床中常用促胃肠动力药物的机理、副作用及使用注意事项做如下综述。

1 多巴胺受体拮抗剂

多巴胺(DA)作为一种重要的儿茶酚胺类神经递质,对于胃肠道的生理功能调节起着十分重要的作用,有研究表明,DA 主要作用于胃,能使胃体平滑肌松弛,加强胃容受性舒张,减低胃内压,同时也能作用于十二指肠以及结肠等^[2-3]。而多巴胺受体拮抗剂通过减少 DA 与受体的结合,降低其对胃肠道的作用,从而促进胃肠道蠕动,目前常用的多巴胺受体拮抗剂类促胃肠动力药物有甲氧氯普胺和多潘立酮。

1.1 甲氧氯普胺 甲氧氯普胺(Metoclopramide)又名胃复安,于 1961 年合成并应用于临床,是应用最早的 DA 受体拮抗剂。具有中枢性和外周性抗多巴胺效应,并可增加肠肌丛释放乙酰胆碱(ACh),而不影响胃酸分泌,临床中常用于治疗各种类型的呕吐并兼具促胃肠动力功能,而且能有效缓解反流性食管炎和打嗝症状^[4],有研究证明在动物临床中其对动物的止吐、以及促胃肠蠕动作用也十分

理想^[5]。

因为其对中枢 DA 受体的拮抗作用,易产生锥体外系反应及迟发性运动障碍,有调查报告称,在 1178 例甲氧氯普胺不良反应报告中,严重不良反应占 7.3% 中枢及外周神经系统损害占 31.6%,精神紊乱占 15.6%^[6]。在兽医临床当中,也有报道能造成犬兴奋不安,震颤,惊厥等神经症状^[7-8]。对于妊娠期动物而言,该药物因能阻断下丘脑垂体多巴胺通路,可使催乳素的分泌增加^[9],除有报道称该药物可致使孕妇泌乳外也未见有其他不良反应。该药物在使用时应严格控制剂量,不然很容易产生副作用,过量时可肌注安定,对症状有一定的缓解作用。

1.2 多潘立酮 多潘立酮(Domperidone)商品名为吗丁啉(Motilium),是一种家喻户晓的促胃肠动力药物,该药物属于作用较强的外周 DA 受体拮抗剂,主要作用于第四脑室底部的化学感受器触发区。临床常用作治疗消化不良,腹胀,呕吐等症状,其止吐性能明显优于甲氧氯普胺^[10],且作用迅速,因不易通过血脑屏障而极少引起甲氧氯普胺的锥体外系反应^[11]。该药物在临床应用时应注意不宜与抗酸,胆碱受体阻滞等药物联用^[12]。

该药物对胃中酸度的要求很高,其口服生物利用度很低,仅为 13%~17%^[13]。该药物能有效的促进催乳素的释放,长期服用可导致催乳素增高而引起性欲减退,溢乳停经等症状,同时由于其可以延迟 K⁺整合电流使 QT 间期延长,从而造成心率失常,严重的可导致心脏骤停,心肌梗死等,现该药物已逐渐退出欧美市场^[14],但在国内仍然畅销。其对孕妇无明显副作用,若出现泌乳现象停药即可缓解。目前在兽医临床中由于使用多潘立酮而引起的副作用暂未见报道,该药物在宠物临床中被广泛使用,但如今市场上却没有兽用多潘立酮制剂。

2 5-HT₄ 受体激动剂

5-HT₄ 受体于 1988 年 Dumuis 等人发现并命名,该受体广泛存在于胃肠道,心脏等机体组织内,并且通过与腺苷酸环化酶的正向偶联机制来促进肌间神经丛神经元 ACh 的释放从而调节胃肠道生

理机能^[15]。有研究认为 5-HT₄ 受体的激活对结肠运动、胃肠激素和内脏敏的感性均有影响^[16]。

2.1 西沙必利 西沙比利(Cisapride)商品名为普瑞博思(Prepulsil),属于苯甲酰胺衍生物。其作用机理与多巴胺受体拮抗剂不同,通过对 5-HT 不同受体的作用加速肌间神经丛节后神经末梢释放 ACh 从而达到促进全胃肠道蠕动的目的。人医临床中大量数据表明该药物对治疗食管反流,功能性消化不良等疾病有着十分显著的效果。作用于动物机体时,有报道称该药物对动物胃肠功能衰竭有很好的治疗效果^[17],并且因其灌胃后可进入腹膜的血液循环,亦可用于对家兔急性肺损伤的腹膜氧合治疗^[18]。目前国内外大量研究表明西沙必利具有心脏毒性,由于严重的心律失常甚至致死性尖端扭转型室性心动过速等逐渐增多的心脑血管事件已先后退出市场^[19-20],现临床中严禁使用该药物。

2.2 莫沙必利 莫沙必利(Mosapride)是日本 Daiippon 公司开发的第四代胃动力药,1998 年 12 月在日本上市,该药物是一种高效选择性 5-HT₄ 受体激动剂,通过对肠肌层 5-HT₄ 受体的激活,加速神经末梢对 ACh 的释放,从而促进胃肠道生理机能^[21]。人医临床主要用于治疗慢性胃炎、功能性消化不良、胃食道返流性疾病及因手术伴随的一系列胃肠道症状。有动物实验表明,莫沙必利对家兔创伤后肠道,肝脏等生理机能的恢复作用十分理想^[22]。同时莫沙必利的治疗作用明显优于其他几种促胃肠动力药物,且患者出现不良反应以及复发的概率也显著较低^[23]。

相对于西沙比利而言,两者虽结构相似,均为苯甲酰胺衍生物,但有学者研究发现,由于它没有延长离体心室肌和蒲氏纤维动作电位时程的作用^[24-25],也就没有西沙比利的心脏毒性。并且相对于多巴胺受体拮抗剂而言,莫沙必利与多巴胺 D₂ 受体无亲和力,可避免多巴胺受体拮抗剂的椎体外系反应以及致催乳素分泌增加的副作用^[26]。目前国内外临床中极少有因该药的正常使用而引起严重不良反应的报道。莫沙必利的安全性得到广泛认可,在兽医临床中有着极大的研发及使用价值。

3 兽用促胃肠动力药物

3.1 甲硫酸新斯的明 甲硫酸新斯的明(Neostigmine Methylsulfate)是一种能抑制胆碱酯酶活性的药物,在机体中可通过降低胆碱酯酶活性,从而使 ACh 不被水解,以此来提高机体内 ACh 的浓度,发挥拟胆碱作用,该药物可间接增加脊髓背角深部的乙酰胆碱含量,从而有强效镇痛的功效,并且,该药物还能直接激动骨骼肌运动终板上烟碱样受体(N₂受体)^[27]。甲硫酸新斯的明在人医临床中主要用于治疗重症肌无力、术后腹胀、近视等病症。而在兽医临床中主要用于对动物消化不良,胃肠胀气,胎衣不下,子宫蓄脓等症状的治疗。

因为该药物有明显的促子宫平滑肌收缩作用,故不能作用于妊娠动物。在人医临床中该药物的治疗效果并不理想,且副作用较大^[28],该药物因对骨骼肌作用较强,可引起局部麻痹症状,严重的可导致心脏停搏,同时由于其恶心呕吐的高发生率,不建议在临床中使用。在动物临床中,其副作用同样明显,有报道在犬瘟热治疗过程中使用甲硫酸新斯的明常导致犬呕吐、抽搐^[29]。对于兽药企业而言,由于其药效欠佳,其他同类制剂可代替使用,并且该药物目前兽用只有注射液,该制剂因易分层,且注射部位要求苛刻等一系列因素导致该药物生产和使用受限。

3.2 氯化氨甲酰甲胆碱 氯化氨甲酰甲胆碱(Bethanechol Chloride)又名比赛可灵,是一种副交感神经兴奋剂。作为目前兽医临床中最常用的治疗性促胃肠道动力药物,能兴奋效应器内的 M 受体,对 N 受体几乎无作用,且该药物对胃肠道及膀胱平滑肌的选择性很高,对心血管系统作用很弱。在体内也不易被胆碱酯酶水解,作用持久。兽医临床中常用该药物治疗家畜便秘、产后顽固性瘫痪、反刍机能障碍等疾病^[30]。

与甲硫酸新斯的明相同,该药物因能引起子宫平滑肌收缩,故不能用于妊娠动物,而且目前有研究发现幼畜对其极敏感,容易引发强烈的不适反应^[31]。过量使用比赛可灵将引起呕吐、腹泻等症状,在使用过程中若出现中毒现象可用阿托品解救。

4 结 语

从临床医学角度而言,随着胃肠功能紊乱类疾病发病率的逐年升高,其治疗已成为一大难题,虽然近年来不断有新型促胃肠动力药物问世,但对胃肠动力障碍机制探索的不足,一直是研发新药面临的重大问题。而且,其安全性研究的不足对人医临床用药而言同样是一个极大的隐患,例如许多促胃肠动力药物使用说明上都是对孕妇的安全性尚不明确,但孕妇胃肠功能紊乱类疾病却时有发生,而多数医师的建议就是如有不适,暂停用药,这就导致孕妇在使用过程中都是在未知风险的情况下进行,而且国内外目前也都未见有促胃肠动力药物对妊娠动物或孕妇影响方面的完整试验性研究,足见该类药物在研发以及使用过程中都还存在着许多问题。

相较于人用药,由于对动物胃肠动力疾病的重视程度不足以及国家相关管理的不规范,直接或间接的导致兽用促胃肠动力药物的研发力度远小于人用水平。目前兽医临床中缺乏一种疗效好,性价比高的兽用治疗性促胃肠动力药物。而相较于其他几类促胃肠动力西药而言,莫沙必利作为人医临床中常用的第四代促胃肠动力药物,具有副作用小,效果好,药物在体内消除快等一系列特点,并且能与多种药物配合使用增强疗效,将莫沙必利研发成兽用促胃肠动力制剂有着极大的实用价值。同时相比于中药制剂,虽然中药有着特有的优势及前景,但就目前而言,证型的规范化、方药具体作用机制,药理作用靶点等^[32]方面的问题都还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 刘鑫荣. 胃动力药大品种开足马力[N]. 医药经济报, 2016-11-2(03).
Liu X R. Large variety of gastric motility drugs[N]. Medicine Economic Reporter, 2016-11-2(03).
- [2] Schuurkes J A, Van Nueten J M. Is dopamine an inhibitory modulator of gastrointestinal motility? [J]. Scand J Gastroenterol Suppl, 1981, 67(67): 33-36.
- [3] Wiley J, Owyang C. Dopaminergic modulation of rectosigmoid

- motility: action of domperidone[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1987, 242(2): 548-551.
- [4] Harrington R A, Hamilton C W, Brogden R N, *et al.* Metoclopramide. An updated review of its pharmacological properties and clinical use[J]. Drugs, 1983, 25(5): 451-494.
- [5] 王丕福, 王跃红. 甲氧氯普胺在兽医临床上的应用[J]. 山西农业(畜牧兽医), 2008(9): 15.
Wang P F, Wang Y H. Application of metoclopramide in veterinary clinic[J]. Shanxi Agriculture (Animal Husbandry and Veterinary), 2008(9): 15.
- [6] 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.
Adverse Drug Reaction Information Bulletin - Beware of extrapyramidal reactions caused by metoclopramide[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2016, 13(2): 123.
- [7] 李晓卫. 胃复安副作用防治[J]. 农村养殖技术, 2000(8): 19.
Li X W. Prevention and treatment of side effects of metoclopramide[J]. Rural Farming Technology, 2000(8): 19.
- [8] 王瑾, 付春飞, 张月娟, 等. 一例犬注射胃复安引起锥体外系反应的诊治[J]. 北方牧业, 2015(18): 31.
Wang J, Fu C F, Zhang Y J, *et al.* Diagnosis and treatment of extrapyramidal reaction caused by injection of metoclopramide in dogs[J]. Northern Animal Husbandry, 2015(18): 31.
- [9] 肖小敏. 孕产妇用药-第四讲-消化系统常用药物在妊娠期的应用[J]. 新医学, 2002, 3(08): 496-499.
Xiao X M. Maternal medication - Fourth lecture - Application of commonly used drugs in the digestive system during pregnancy [J]. Journal of New Medicine, 2002, 3(08): 496-499.
- [10] 吴诗聪. 多潘立酮的药物性质及临床应用研究[J]. 现代医院, 2013, 13(03): 67-69.
Wu S C. The drug property of domperidone and study of its clinical application[J]. Modern Hospital, 2013, 13(03): 67-69.
- [11] Brogden R N, Carmine A A, Heel R C, *et al.* Domperidone[J]. Drugs, 1982, 24(5): 360-400.
- [12] 吴诗聪. 多潘立酮的药理、药效及临床应用[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(7): 86-87.
Wu S C. Pharmacological, pharmacodynamic and clinical application of domperidone[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2012, 5(7): 86-87.
- [13] 张婷, 王敏伟. 胃肠动力药的发展及展望[J]. 国外医药(合成药 生化药 制剂分册), 2002, 23(5): 274-276.
Zhang T, Wang M W. Development and prospect of gastrointestinal motility drugs[J]. World Pharmacy, (synthetic drug biochemical drug preparations), 2002, 23(5): 274-276.

- [14] Rossi M, Giorgi G. Domperidone and long QT syndrome[J]. Curr Drug Saf, 2010, 5(3):257-262.
- [15] Yoshida N, Ito T, Karasawa T, et al. AS-4370, a new gastrokinetic agent, enhances upper gastrointestinal motor activity in conscious dogs[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1991, 257(2):781-787.
- [16] Fried M, Beglinger C, Bobalj N G, et al. Tegaserod is safe, well tolerated and effective in the treatment of patients with non-diarrhoea irritable bowel syndrome [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2005, 17(4):421-427.
- [17] 沈雷鸣. 西沙必利对失血性休克下肠道屏障功能保护作用的实验研究及机制探讨[D]. 吉林大学硕士学位论文, 2016.
Shen L M. The experimental study and exploration of the protective effect of Cisapride on the intestinal barrier function under the condition of exsanguine shock[D]. Master Dissertation of Jilin University, 2016.
- [18] Barr J, Lushkov G, Strauss S, et al. Peritoneal ventilation in rabbits: augmentation of gas exchange with cisapride[J]. Thorax, 1996, 51(1):82-86.
- [19] Layton D, Key C, Shakir S. Prolongation of the QT interval and cardiac arrhythmias associated with cisapride: Limitations of the pharmacoepidemiological studies conducted and proposals for the future [M]. Pharmacoepidemiology and drug safety, 2003, 12(1):31-40.
- [20] Al-Judaibi B, Chande N, Gregor J. Safety and efficacy of tegaserod therapy in patients with irritable bowel syndrome or chronic constipation[J]. Can J Clin Pharmacol, 2010, 17(1):194-200.
- [21] Katayama K, Morio Y, Haga K, et al. Cisapride, a gastroprokinetic agent, binds to 5-HT₄ receptors[J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 1995, 105(6):461-468.
- [22] 徐 琰, 张连阳, 麻晓林, 等. 早期促动力剂治疗对兔严重胸腹伤肠功能的影响[J]. 创伤外科杂志, 2005, 7(3):213-215.
Xu Y, Zhang L Y, Ma X L, et al. Effects of prokinetics-mosapride on gastrointestinal function in rabbits in early stage of severe thoraco-abdominal injury [J]. J Trauma Surg, 2005, 7(3):213-215.
- [23] Mine Y, Yoshikawa T, Oku S, et al. Comparison of effect of mosapride citrate and existing 5-HT₄ receptor agonists on gastrointestinal motility in vivo and in vitro[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1997, 283(3):1000-1008.
- [24] Carlsson L, Amos G J, Andersson B, et al. Electrophysiological characterization of the prokinetic agents cisapride and mosapride in vivo and in vitro: implications for proarrhythmic potential? [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1997, 282(1):220-227.
- [25] Kii Y, Ito T. Effects of 5-HT₄-receptor agonists, cisapride, mosapride citrate, and zacopride, on cardiac action potentials in guinea pig isolated papillary muscles[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1997, 29(5):670-675.
- [26] Yoshida N. Pharmacological effects of the gastroprokinetic agent mosapride citrate[J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 1999, 113(5):299-307.
- [27] 陶 林. 易逆性抗胆碱酯酶药治疗重症肌无力[J]. 医师在线, 2016, 6(5):18.
Tao L. Reversible anti-cholinesterase drug for treatment of myasthenia gravis[J]. Physician Online, 2016, 6(5):18.
- [28] 鹿志霞, 武春鸿, 张俊红. 推拿配合针灸治疗产后尿潴留 40 例[J]. 吉林中医药, 2005, 25(8):35.
Lu Z X, Wu C H, Zhang J H. Treatment of 40 cases of postpartum urine retention with massage and acupuncture [J]. Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2005, 25(8):35.
- [29] 薛志成. 甲硫酸新斯的明治疗犬瘟热瘫痪后遗症 1 例[J]. 中国工作犬业, 2009(4):23.
Xue Z C. One case of treatment of canine distemper sequela with neostigmine mesylate [J]. Chinese Working Dog Industry, 2009(4):23.
- [30] 郑 滨. 比赛可灵注射液在兽医临床上的疗效观察[J]. 甘肃畜牧兽医, 1988(1):12.
Zheng B. Therapeutic effect of the contest Keling injection in veterinary clinic[J]. Gansu Animal Husbandry And Veterinary, 1988(1):12.
- [31] 宫相义, 匡亚丽, 刘长山. 氯化比赛可灵治疗家畜消化不良肠便秘的效果观察[J]. 吉林畜牧兽医, 1988(2):29-30.
Gong X Y, Kuang Y L, Liu C S. Observation on the effect of chlorinated competition on the treatment of intestinal dyspepsia in livestock[J]. Jilin Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 1988(2):29-30.
- [32] 汪章平, 郑国荣. 中西医结合治疗胃肠动力障碍性疾病简况[J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(05):88-90.
Wang Z P, Zheng G R. The research of gastrointestinal motility disorders treated with combination of traditional Chinese and western medicine [J]. Journal of Practical traditional Chinese Internal Medicine, 2017, 31(05):88-90.

(编辑:李文平)