

术后胃瘫的治疗进展

李广华¹, 叶锦宁¹, 王昭¹, 何裕隆^{1,2} (1.中山大学附属第一医院胃肠外科中心, 广东广州 510080; 2.中山大学附属第七医院胃肠外科, 广东深圳 518000)

【摘要】 术后胃瘫延长住院时间、增加医疗费用并造成很多不良后果。对胃正常生理运动功能的研究有助于指导术后胃瘫的治疗。很多机制参与术后胃瘫的发生发展, 如神经-化学因素、炎症反应、阿片类麻醉药物、部分胃切除、补液过多、低血压和缩血管药物等等。术后胃瘫治疗应采取综合性的治疗, 包括术前、术中和术后的一系列预防性措施。针对性治疗主要是药物治疗, 目前新的治疗方法如内镜下内毒素及支架治疗、胃电起搏治疗的效果尚需进一步研究。腔镜下幽门成形术可用来治疗内科保守治疗无效的胃瘫。而以经口内镜下胃幽门肌切开术 (gastric peroral endoscopic pyloromyotomy, G-POEM) 为代表的微创治疗在难治性胃瘫中的作用日益受到推崇。

【关键词】 术后胃瘫; 功能性解剖; 药物治疗; 内毒素; 胃电起搏; G-POEM

Treatment of postoperative gastroparesis LI Guang-hua¹, YE Jin-ning¹, WANG Zhao¹, HE Yu-long^{1,2}. 1. Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Gastrointestinal Surgery, the Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Shenzhen 518000, China Corresponding author: HE Yu-long, E-mail: heyulong@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Postoperative gastroparesis increases hospitalization time, medical expenses and caused many adverse consequences. The study of the normal physiological motor function of the stomach helps to guide the treatment of postoperative gastroparesis. Many mechanisms are involved in the development of postoperative gastroparesis, such as neuro-chemical factors, inflammatory reactions, opioid anesthetics, partial gastrectomy, excessive fluid replacement, hypotension, and vasoconstrictor drugs. Postoperative gastroparesis should be treated in a comprehensive manner, including a series of preventive measures before, during and after surgery. Targeted treatment is mainly drug treatment. At present, the effects of new treatment methods such as endoscopic endotoxin, stent placement and gastric pacing therapy need further investigation. Endoscopic pyloric angioplasty can be used to treat stomach cramps that are ineffective in conservative medical treatment. The role of minimally invasive treatment represented by gastric peroral endoscopic pyloromyotomy (G-POEM) in refractory gastric fistula is increasingly recognized as an efficient treatment.

【Key words】 postoperative gastroparesis; functional anatomy; drug therapy; endotoxin; gastric pacing; G-POEM

术后胃瘫延长住院时间、增加医疗费用, 长期的胃瘫会合并营养不良, 从生理和心理对患者均造成严重的创伤。神经-化学因素、炎症反应、阿片类麻醉药物、部分胃切除、补液过多、低血压和缩血管药物等多种因素参与胃瘫的发生和进展。我们将从胃的功能解剖出发, 阐述胃瘫形成的机制, 从药物、内镜和手术三个层面阐述胃瘫的治疗方案和最新进展。

1 胃正常运动的解剖及电生理基础

大体解剖胃分为四个区域: 贲门、胃底、胃体、胃窦。胃

的动脉来自于腹腔干及其分支, 包括胃左、右动脉, 胃十二指肠动脉, 胃网膜左、右动脉, 胃短动脉。支配胃的外在神经由迷走神经(副交感神经)和内脏神经(交感神经)组成。胃平滑肌包括内层的环形肌肉(胃窦部最厚)和外层的纵形肌层。胃体、胃窦部有内斜肌层存在。幽门含有长约 1.5 厘米的较厚环形平滑肌, 这些肌肉纤维和胃窦纵肌交错。解剖上, 幽门是通常被认为是通道屏障, 以防止食物过快的从胃传送到小肠。

然而, 胃的功能性解剖与上述的经典解剖是非常不同的。胃分为两大功能区: “近端胃”和“远端胃”。近端胃由胃底和胃体的上半部组成。近端胃的主要功能是容纳摄入的食物。远端胃由胃体下半部和胃窦组成, 其在研磨和排空食物的过程中起着至关重要的作用。在胃肠蠕动和功能方面, 胃的内在神经系统比外在神经系统更重要。这是因为

基金项目: 国家自然科学基金项目(81602049)和广东省自然科学基金项目(2016A030310155)

通信作者: 何裕隆, E-mail: heyulong@mail.sysu.edu.cn

去掉胃的外在神经后,其混合、研磨和排空食物的功能仍然存在。内在的神经系统有三个主要部分:Cajal 间质细胞(ICC)、连接 ICC 和其他神经细胞或神经节的网状纤维、肠神经系统(ENS)。ENS 的是负责将胃的感觉信息通过迷走神经胃传向大脑。

参与控制胃运动的结构包括平滑肌细胞、Cajal 间质细胞、肠道神经和迷走神经。迷走神经主要是一种感觉神经,其 90% 的纤维传入纤维,其将信息传至脑干孤束核。传入信息经处理后,可激活迷走神经背运动核或疑核的运动神经元。这一过程即迷走-迷走神经反射,其可参与调节胃的运动。胃的内脏或交感神经支配源于 6 至 9 脊髓段。其主要通过突触前抑制减少肌间神经丛乙酰胆碱的释放继而抑制胃肠道的运动。

近端胃的平滑肌细胞不显示电波振荡活动,它的特点是张力性收缩活动。胃远端部分平滑肌细胞的特点是存在节律性的电活动(即慢波)和阶段性的收缩活动。慢波膜电波振荡频率为每分钟 3 次,其由位于胃大弯起搏区的 Cajal 间质细胞激发^[1]。慢波决定胃收缩的时机,动作电位在慢波的波峰处产生。因此,慢波决定最大收缩的频率继而决定收缩力度。

在空腹状态下,胃肠道近端主要是移行性复合运动(MMC)。^[2]由三个阶段组成:阶段 I 平静期,无收缩活动(45~60 分钟);阶段 II 不规则收缩(30~45 分钟);阶段 III 规律而高频推进收缩活动(胃 3 次/分、十二指肠 12 次/分,持续约 15 分)^[3]。

进食时,MMC 被抑制,通过迷走-迷走反射,近端胃通过容受性舒张能够在保持压力不升高的情况下容纳食物^[4]。进食后,环形蠕动波从胃体中部移向幽门。在胃窦部,这些收缩能研磨食物使其与胃液混合,最终将食物排空。

2 术后胃瘫发生的相关机制

胃瘫是以胃潴留症状和体征为特点的疾病,但无机械性梗阻^[5]。胃瘫的三个最常见的病因为糖尿病、特发性和术后^[6]。胃瘫时,胃容受性舒张功能受损、蠕动收缩力减弱且其研磨食物和形成食糜能力下降^[7]。胃瘫的症状包括早期饱腹感、反酸、腹痛、恶心和呕吐。

术后胃瘫是胃瘫第三最常见的病因,常与迷走神经切断术或迷走神经受损相关。腹部手术后对胃肠道的干扰是不可避免的,而非腹部大手术后的出现胃肠道排空障碍发病率显著降低(髋关节或膝关节置换术后 2.1%、肾血管内动脉瘤修复术后 3.9%)^[8,9]。术后胃肠道表现出低动力且不同部位恢复时间不同。胃和小肠通常于术后 24~48 小时内的正常功能。结肠恢复正常功能所需时间较长,通常在 72 小时内。因此,“正常”术后胃肠道低动力持续 3~5 天^[10]。

术后胃瘫可能最常见于胰十二指肠切除后,该类病人胃瘫发生率高达 57%^[11]。手术导致胃瘫的机制有神经-化学因素、炎症反应、阿片类麻醉药物、部分胃切除、补液过多、低血压和缩血管药物、电解质失衡等^[12,13]。

迷走神经对胃有较重要的影响,它可以引起胃的容受性舒张、胃窦收缩并促进胃排空^[14]。迷走神经切断术后,液体排空正常或加速,但固体排空减慢^[15]。迷走神经干切除导致进食后胃底不能容受性舒张,引起胃底快速充盈,产生早期饱腹感^[16]。迷走神经切断也与胃的节律失常^[17]、降低胃窦部收缩和胃窦十二指肠协调性降低相关^[18]。迷走神经干切除术需做幽门成形术,因为术后胃窦收缩减弱且蠕动紊乱^[19]。消化性溃疡手术后可见这种情况,但更常见于胃恶性肿瘤切除术后或抗反流手术后迷走神经损伤。

许多化学介质影响肠管蠕动。最重要的非肾上腺素能胃肠蠕动抑制剂是 NO^[20]。动物研究已证实一氧化氮是术后肠梗阻的重要因素,但其在人类确切作用不清楚^[21,22]。其他可能相关的化学介质包括血管活性肠肽、P 物质、降钙素基因相关肽,内源性阿片类药物^[20]。十二指肠来源胃动素缺乏被认为是胰十二指肠切除后胃排空延迟的原因之一^[11]。最近研究发现,内源性脑肠肽 Ghrelin 具有促胃动力作用,可作为术后胃瘫治疗的新靶点^[23]。

术后炎症反应也是术后肠梗阻的因素。Kalf 等^[24]在大鼠的研究中发现胃肠道手术操作引起肠壁炎症细胞浸润并且减少平滑肌对胆碱能刺激的反应。腹腔镜术后肠道神经元可诱导 COX-2 产生^[25]。

预防术后胃肠梗阻的最大障碍之一是使用麻醉性镇痛药治疗术后疼痛。阿片类药物术后患者的结肠传输延迟^[26]。

治疗胃肿瘤或消化性溃疡疾病常采用包含胃窦切除的毕 I、毕 II 或 Roux-Y 术式。但这些操作仍然可能会引起严重的胃神经肌肉功能障碍的^[27,28]。大部分胃切除使胃体和胃窦的正常蠕动功能丧失,摄入食物堆积在胃底而无法向胃体部排空^[29]。部分胃切除尤其是胃大弯侧中部起搏部位的切除会引起慢波节律紊乱或消失。容量超负荷可导致胃肠壁水肿进而影响正常的生理功能^[30]。

低血压和缩血管药物会造成内脏血流量的减少,直接抑制儿茶酚胺对肠道蠕动和电解质调节的作用^[12]。

3 术后胃瘫的诊断

术后胃瘫常见早期症状早饱、恶心、呕吐、暖气和胃食管反流的症状。腹胀通常不明显,但可能会发现振水音,表明胃里潴留食物和液体。平片可显示在左上腹胃大气泡,但却无法估计扩张程度。CT 可能会显示一个大而充满液体的胃,往往含有高密度的食物残渣。上消化道造影和胃镜可以判断有无机械性梗阻的存在^[15]。

胃瘫诊断的金标准是胃排空闪烁显像。病人进食^{99m}Tc 标记的硫胶体标记蛋清固体餐,4 小时后扫描,若超过 10% 的食物残留在胃中,则胃瘫诊断成立^[31]。

术后胃瘫可以分为两类:急性或慢性胃瘫。术后急性胃瘫患者也称术后胃肠轻瘫,通常在术后三到四天恢复。但有些人术后胃肠动力紊乱持续时间较长,导致出现慢性术后胃瘫^[12,32]。

4 术后胃瘫的治疗

术后胃瘫的治疗包括一般治疗和针对性治疗。一般治疗主要致力于纠正电解质紊乱、防止补液过量和控制围手术期血糖平稳。针对性治疗可分为药物、内镜下治疗和手术治疗。

维持血浆中钾和镁处于正常高值可缩短肠麻痹持续时间^[12]。对术后和危重病人限制液体极其重要性(2~3 L/d)^[33-35]。术后患者过多补液比限制补液并发症要多。最近提出由限制补液向个体化补液转化^[34]。健康受试者和糖尿病患者出现急性高血糖(>220 mg/dl)时,会出现胃窦电活动亢进和胃排空延迟^[36,37]。故术后控制血糖平稳亦有利于胃瘫的防治。术前、术中和术后采取一定的措施也有利于预防术后胃瘫的发生如腹腔镜手术减少刺激、术中减少对胃肠道的挤压、联合硬膜外麻醉减少阿片类麻醉药的用量、术后早期活动等等。

4.1 药物治疗是针对性治疗胃瘫的首选 常用的药物有红霉素、甲氧氯普胺(胃复安)、多潘立酮(吗丁啉)、西沙必利或莫沙比利等等。

一些大环内酯类抗生素是胃动素受体激动剂,可以促进上部胃肠道蠕动,包括红霉素、克拉霉素和阿奇霉素^[38,39]。对于行胃窦切除术和迷走神经切断术的患者,胃排空闪烁显像提示红霉素这类患者的胃排空速度提高大约40%^[40,41]。对118例行胰十二指肠切除术患者随机对照试验表明,静脉滴注红霉素可使胃瘫减少37%,也减少二次置入鼻胃管的需要^[42]。推荐剂量为250 mg口服每日两次,或每小时1~3 mg/kg静脉注射^[43]。有研究表明对不能耐受肠内营养的危重病人每天两次的剂量就足够了^[44]。红霉素的一个缺点是快速耐受,可能与下调胃动素受体有关,因此建议应用不要超过3~4天。红霉素治疗的副作用很常见尤其在较高剂量时,包括恶心、呕吐和腹痛。近来一项大宗队列研究表明红霉素可使心源性猝死的风险增加一倍^[45]。阿奇霉素没有心脏骤停风险,已建议作为红霉素的替代,但其长期的数据尚没有^[39]。

胃复安是中枢和外周多巴胺 D2 受体拮抗剂,亦是5-HT₃受体拮抗剂和5-HT₄受体激动剂。具有抑制呕吐和促胃肠动力作用。胃复安增加胃肠蠕动但其促胃动力主要作用于近端肠道^[46]。该药可能对危重病人有益的,但似乎对术后肠梗阻无效^[47]。对于肾功能衰竭的患者,在推荐剂量10 mg静滴每日三次基础上要逐步减少;血液透析患者的推荐剂量为10 mg/d^[43]。FDA在2009年提出警告,长期使用胃复安可致迟发性运动障碍,建议其使用限制在三周以内^[48]。由于该药具有抗多巴胺特性,故不适用于帕金森患者。

多潘立酮是一种外周多巴胺 D2 受体拮抗剂药物。与胃复安不同,该药物不透过血脑屏障,因此无中枢神经副作用。故该药尤其适用于帕金森患者的胃瘫治疗^[49]。推荐的剂量是10 mg口服每日三次。由于一个静脉注射致命

的心脏心律失常罕见报告,多潘立酮在20世纪80年代废弃了静脉注射用药。

西沙必利主要是5-HT₄受体激动剂,具有胃肠道促动力作用。西沙必利通过激活5-HT₄受体促进整个胃肠道的肌间神经胆碱能神经释放乙酰胆碱。具有刺激胃窦收缩,提高胃窦十二指肠协调性和加速胃排空作用^[50,51]。但是该药可呈剂量依赖性延长QT间期,并具有潜在的导致致命性心律失常的风险^[52]。因此,患有心脏疾病,尤其是传导系统疾病,和服用可延长QT间期药物的病人是主要的危险群体。由于这种不利影响,西沙必利是在2000年从美国市场撤出。目前常用的同类药物是莫沙比利,该药物具有和莫沙比利相似的作用,但尚未发现致命性心律失常的副作用。

综上所述,目前尚没有临床试验证据指导使用什么药物方案治疗胃瘫,但临床经验表明,促胃动力药可能有助于控制恶心和呕吐症状。药物应用往往是经验性的,最常用的是先给予胃复安或多潘立酮。如若无效考虑应用红霉素^[53]。

4.2 内镜下幽门部注射A型肉毒毒素可降低胃轻瘫患者的空腹和餐后的张力性收缩^[54,55]。在一些小型的开放标签研究中,幽门注射肉毒杆菌毒素1~3个月后仍具有加速胃排空和轻度改善症状的作用^[55-59]。剂量范围在80到200个单位,在幽门部4~5处环状注射。两项随机对照研究表明^[60,61],内镜下幽门部注射A型肉毒毒素不能显著减轻主观症状和改善胃瘫患者的客观测量指标,在1个月时肉毒毒素治疗组较对照组并无明显改善,因此目前的证据尚不建议肉毒毒素注射治疗胃瘫^[57]。

胃电起搏是2000年FDA批准的治疗药物难治性糖尿病或特发性胃瘫一种手术。对于术后慢性难治胃瘫亦可考虑采用。它是通过开腹或腹腔镜手术在右腹部皮下置入胃起搏器,向置入到胃壁内的电极发送连续的高频或低频能量波,激发和增强自主迷走神经功能提高胃的容受性舒张功能^[62,63]。尚未证实胃电起搏是通过加速胃排空的机制减轻症状。许多病例报告和动物模型只是报道胃电起搏可以减少胃内容物的潴留^[64-66]。在一些对人的研究中,胃电起搏早期未能观察到能加速胃排空,只是在长期随访中可观察到^[64]。胃电起搏可明显减少胃肠道症状和改善长期生活质量^[63,67]。胃刺激器置入后一些并发症可能发展。常见的并发症是皮下感染,发生率可达15%^[63,68,69]。其他并发症包括胃壁穿孔、电极移位至小肠和腹腔内粘连肠梗阻。有研究通过内镜下放置临时胃电起搏器以评估有无必要放置永久性装置的研究似乎是可行的,但尚无循证学证据支持^[70]。

4.3 对于特定难治性患者,可考虑其他手术治疗改善胃瘫患者症状 手术方式包括胃部分或全部切除、短路手术、幽门肌切开或幽门成形术及经口内镜下胃幽门肌切开术(G-POEM)等。

大多数已发表的研究没有对照组且疗效并不理想^[71]。

一项对严重术后胃瘫患者进行胃大部切除术研究报道症状改善率只有43%^[72]。因而对于术后难治性胃瘫不建议采取胃大部分切除手术治疗,全胃切除术仅在其他治疗方案全部失败后考虑应用。

腹腔镜下幽门成型术(Laparoscopic pyloroplasty,LP)被认为是治疗难治性胃瘫安全有效的治疗手段^[73]。经典的LP手术是通过在幽门部纵形切开5cm左右切口后横向缝合,进而实现显著扩大幽门部通道目的。Shada等报道其5年的LP随访数据表明86%的病人胃排空明显改善,77%的病人胃排空恢复正常^[74]。

近年来,经口内镜下胃幽门肌切开术(G-POEM)用于难治性胃瘫治疗的方案近越来越受到推崇。该技术包括以下步骤:内镜下距幽门5~6cm处胃大弯黏膜下注射美兰后切开、建立黏膜下隧道,进而实现幽门部环形肌肉切开,最后将黏膜切口关闭。欧洲的一项系列研究报道了12例难治性胃瘫病人经GPOEM术治疗后,85%的病人在术后3月时仍保持持续缓解改善^[75]。另一项多中心研究纳入了对内毒素治疗、内镜下支架治疗和营养置管(PEG/J)治疗均无效的难治性胃瘫患者,进一步行G-POEM术治疗,平均随访期为5.5个月,研究结果表明86%的病人可获得持续缓解^[76]。尽管缺少大型的前瞻性随机对照研究,但GPOEM术以其创伤相对较少、疗效显著等优势可做为难治性胃瘫新的治疗方式。

5 展望

对胃瘫的治疗近年来取得了很大的进展。对术后胃瘫的治疗应注意在术前、术中和术后采取综合的预防措施,建立快速康复的概念。尽管药物治疗方案作为胃瘫患者首选的治疗方式,但对难治性胃瘫的效果欠佳。胃电起搏对难治性胃瘫的治疗显示出良好的应用前景,但仍需高质量研究证实该方案的治疗效果。经口内镜下胃幽门肌切开术在难治性胃瘫的治疗中显示出优越性,但对哪些病人有最大获益尚需进一步研究。

参考文献

- [1] Sanders K M, Koh S D, Ward S M: Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract [J]. *Annu Rev Physiol*, 2006, 68: 307-343.
- [2] Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, et al: The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine [J]. *J Clin Invest*, 1977, 59 (6): 1158-1166.
- [3] Minami H, Mccallum R W: The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans [J]. *Gastroenterology*, 1984, 86 (6): 1592-1610.
- [4] Azpiroz F, Malagelada J R: Vagally mediated gastric relaxation induced by intestinal nutrients in the dog [J]. *Am J Physiol*, 1986, 251(6 Pt 1): G727-G735.
- [5] Parkman H P, Hasler W L, Fisher R S: American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127 (5): 1592-1622.
- [6] Kendall B J, Mccallum R W: Gastroparesis and the current use of prokinetic drugs[J]. *Gastroenterologist*, 1993, 1(2): 107-114.
- [7] Ramkumar D, Schulze K S: Gastroduodenal motility [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2003, 19(6): 540-545.
- [8] Berend K R, Lombardi A J, Mallory T H, et al: Ileus following total hip or knee arthroplasty is associated with increased risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism[J]. *J Arthroplasty*, 2004, 19(7 Suppl 2): 82-86.
- [9] Malinzak L E, Long G W, Bove P G, et al: Gastrointestinal complications following infrarenal endovascular aneurysm repair [J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2004, 38(2): 137-142.
- [10] Fruhwald S, Holzer P, Metzler H: Intestinal motility disturbances in intensive care patients pathogenesis and clinical impact[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(1): 36-44.
- [11] Wente M N, Bassi C, Dervenis C, et al: Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) [J]. *Surgery*, 2007, 142(5): 761-768.
- [12] Fruhwald S, Holzer P, Metzler H: Gastrointestinal motility in acute illness[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2008, 120(1-2): 6-17.
- [13] Lobo D N: Fluid, electrolytes and nutrition: physiological and clinical aspects[J]. *Proc Nutr Soc*, 2004, 63(3): 453-466.
- [14] Eh L: Stomach and duodenum, Surgery: Basic Science and Clinical Evidence[J]. New York: Springer-Verlag, 2001, 489-516.
- [15] Johnson M D, Walsh R M: Current therapies to shorten postoperative ileus[J]. *Cleve Clin J Med*, 2009, 76(11): 641-648.
- [16] Cowley D J, Vernon P, Jones T, et al: Gastric emptying of solid meals after truncal vagotomy and pyloroplasty in human subjects [J]. *Gut*, 1972, 13(3): 176-181.
- [17] Hinder R A, Kelly K A: Human gastric pacesetter potential. Site of origin, spread, and response to gastric transection and proximal gastric vagotomy[J]. *Am J Surg*, 1977, 133(1): 29-33.
- [18] Akkermans L M, Hendrikse C A: Post-gastrectomy problems [J]. *Dig Liver Dis*, 2000, 32 Suppl 3: S263-S264.
- [19] Sun W M, Doran S M, Jones K L, et al: Long-term effects of pyloromyotomy on pyloric motility and gastric emptying in humans[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(1): 92-100.
- [20] Luckey A, Livingston E, Tache Y: Mechanisms and treatment of postoperative ileus[J]. *Arch Surg*, 2003, 138(2): 206-214.
- [21] De Winter B Y, Boeckxstaens G E, De Man J G, et al: Effect of adrenergic and nitrenergic blockade on experimental ileus in rats [J]. *Br J Pharmacol*, 1997, 120(3): 464-468.
- [22] Kalf J C, Schraut W H, Billiar T R, et al: Role of inducible nitric oxide synthase in postoperative intestinal smooth muscle dysfunction in rodents[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(2): 316-327.
- [23] Stengel A, Tache Y: Ghrelin: new insight to mechanisms and treatment of postoperative gastric ileus[J]. *Curr Pharm Des*, 2011,

- 17(16): 1587-1593.
- [24] Kalf J C, Schraut W H, Simmons R L, et al: Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus [J]. *Ann Surg*, 1998, 228(5): 652-663.
- [25] Schwarz N T, Kalf J C, Turler A, et al: Prostanoid production via COX-2 as a causative mechanism of rodent postoperative ileus[J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(6): 1354-1371.
- [26] Kaufman P N, Krevsky B, Malmud L S, et al: Role of opiate receptors in the regulation of colonic transit[J]. *Gastroenterology*, 1988, 94(6): 1351-1356.
- [27] Eagon J C, Miedema B W, Kelly K A: Postgastroectomy syndromes[J]. *Surg Clin North Am*, 1992, 72(2): 445-465.
- [28] Fich A, Neri M, Camilleri M, et al: Stasis syndromes following gastric surgery: clinical and motility features of 60 symptomatic patients[J]. *J Clin Gastroenterol*, 1990, 12(5): 505-512.
- [29] Le Blanc-Louvry I, Savoye G, Maillot C, et al: An impaired accommodation of the proximal stomach to a meal is associated with symptoms after distal gastrectomy [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(12): 2642-2647.
- [30] Lobo D N: Fluid, electrolytes and nutrition: physiological and clinical aspects[J]. *Proc Nutr Soc*, 2004, 63(3): 453-466.
- [31] Tougas G, Eaker E Y, Abell T L, et al: Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(6): 1456-1462.
- [32] Dong K, Yu X J, Li B, et al: Advances in mechanisms of post-surgical gastroparesis syndrome and its diagnosis and treatment [J]. *Chin J Dig Dis*, 2006, 7(2): 76-82.
- [33] Lobo D N, Bostock K A, Neal K R, et al: Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2002, 359(9320): 1812-1818.
- [34] Kehlet H: Future perspectives and research initiatives in fast-track surgery[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2006, 391(5): 495-498.
- [35] Nisanevich V, Felsenstein I, Almog G, et al: Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery[J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(1): 25-32.
- [36] Hasler W L, Soudah H C, Dulai G, et al: Mediation of hyperglycemia-evoked gastric slow-wave dysrhythmias by endogenous prostaglandins [J]. *Gastroenterology*, 1995, 108(3): 727-736.
- [37] Horowitz M, O'Donovan D, Jones K L, et al: Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment[J]. *Diabet Med*, 2002, 19(3): 177-194.
- [38] Weber F J, Richards R D, McCallum R W: Erythromycin: a motilin agonist and gastrointestinal prokinetic agent [J]. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88(4): 485-490.
- [39] Larson J M, Tavakkoli A, Drane W E, et al: Advantages of azithromycin over erythromycin in improving the gastric emptying half-time in adult patients with gastroparesis [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2010, 16(4): 407-413.
- [40] Ramirez B, Eaker E Y, Drane W E, et al: Erythromycin enhances gastric emptying in patients with gastroparesis after vagotomy and antrectomy [J]. *Dig Dis Sci*, 1994, 39(11): 2295-2300.
- [41] Kendall B J, Chakravarti A, Kendall E, et al: The effect of intravenous erythromycin on solid meal gastric emptying in patients with chronic symptomatic post-vagotomy-antrectomy gastroparesis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 11(2): 381-385.
- [42] Yeo C J, Barry M K, Sauter P K, et al: Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Ann Surg*, 1993, 218(3): 229-237, 237-238.
- [43] Thompson J S, Quigley E M: Prokinetic agents in the surgical patient[J]. *Am J Surg*, 1999, 177(6): 508-514.
- [44] Chapman M J, Fraser R J, Kluger M T, et al: Erythromycin improves gastric emptying in critically ill patients intolerant of nasogastric feeding[J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(7): 2334-2337.
- [45] Ray W A, Murray K T, Meredith S, et al: Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(11): 1089-1096.
- [46] Booth C M, Heyland D K, Paterson W G: Gastrointestinal pro-motility drugs in the critical care setting: a systematic review of the evidence[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(7): 1429-1435.
- [47] Delaney C P: Clinical perspective on postoperative ileus and the effect of opiates [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2004, 16 Suppl 2: 61-66.
- [48] Administration U F A D: FDA requires boxed warning and risk mitigation strategy for metoclopramide-containing drugs, 2009, (Accessed 8/24/2009): Agency warns against chronic use of these products to treat gastrointestinal disorders.
- [49] Soykan I, Sarosiek I, Shifflett J, et al: Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 1997, 12(6): 952-957.
- [50] Fraser R J, Horowitz M, Maddox A F, et al: Postprandial antropyloroduodenal motility and gastric emptying in gastroparesis--effects of cisapride[J]. *Gut*, 1994, 35(2): 172-178.
- [51] Braden B, Enghofer M, Schaub M, et al: Long-term cisapride treatment improves diabetic gastroparesis but not glycaemic control[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(7): 1341-1346.
- [52] Jones M P: Access options for withdrawn motility-modifying agents[J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(9): 2184-2188.
- [53] Aljarallah B M: Management of diabetic gastroparesis[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2011, 17(2): 97-104.
- [54] Gupta P, Rao S S: Attenuation of isolated pyloric pressure waves in gastroparesis in response to botulinum toxin injection: a case report[J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56(5): 770-772.
- [55] Lacy B E, Crowell M D, Schettler-Duncan A, et al: The treatment of diabetic gastroparesis with botulinum toxin injection of

- the pylorus, *Diabetes Care*, 2004, 27(10): 2341-2347.
- [56] Lacy B E, Zayat E N, Crowell M D, et al: Botulinum toxin for the treatment of gastroparesis: a preliminary report [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(6): 1548-1552.
- [57] Reddymasu S C, Singh S, Sankula R, et al: Endoscopic pyloric injection of botulinum toxin-A for the treatment of postvagotomy gastroparesis[J]. *Am J Med Sci*, 2009, 337(3): 161-164.
- [58] Reddymasu S C, Singh S, Sankula R, et al: Endoscopic pyloric injection of botulinum toxin-A for the treatment of postvagotomy gastroparesis[J]. *Am J Med Sci*, 2009, 337(3): 161-164.
- [59] Ezzeddine D, Jit R, Katz N, et al: Pyloric injection of botulinum toxin for treatment of diabetic gastroparesis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 55(7): 920-923.
- [60] FriedenberG F K, Palit A, Parkman H P, et al: Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(2): 416-423.
- [61] Arts J, Holvoet L, Caenepeel P, et al: Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(9): 1251-1258.
- [62] Mccallum R W, Dusing R W, Sarosiek I, et al: Mechanisms of symptomatic improvement after gastric electrical stimulation in gastroparetic patients [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(2): 161-167, e50-e51.
- [63] Abell T, Mccallum R, Hocking M, et al: Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(2): 421-428.
- [64] Abell T L, Van Cutsem E, Abrahamsson H, et al: Gastric electrical stimulation in intractable symptomatic gastroparesis [J]. *Digestion*, 2002, 66(4): 204-212.
- [65] van der Voort I R, Becker J C, Dietl K H, et al: Gastric electrical stimulation results in improved metabolic control in diabetic patients suffering from gastroparesis [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005, 113(1): 38-42.
- [66] Liu J, Qiao X, Micci M A, et al: Improvement of gastric motility with gastric electrical stimulation in STZ-induced diabetic rats [J]. *Digestion*, 2004, 70(3): 159-166.
- [67] Mccallum R W, Snape W, Brody F, et al: Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms from diabetic gastroparesis in a prospective study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(11): 947-954, e116.
- [68] Lin Z, Sarosiek I, Forster J, et al: Symptom responses, long-term outcomes and adverse events beyond 3 years of high-frequency gastric electrical stimulation for gastroparesis [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2006, 18(1): 18-27.
- [69] Anand C, Al-Juburi A, Familoni B, et al: Gastric electrical stimulation is safe and effective: a long-term study in patients with drug-refractory gastroparesis in three regional centers[J]. *Digestion*, 2007, 75(2-3): 83-89.
- [70] Abell T L, Johnson W D, Kedar A, et al: A double-masked, randomized, placebo-controlled trial of temporary endoscopic mucosal gastric electrical stimulation for gastroparesis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(3): 496-503.
- [71] Jones M P, Maganti K: A systematic review of surgical therapy for gastroparesis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(10): 2122-2129.
- [72] Forstner-Barthell A W, Murr M M, Nitecki S, et al: Near-total completion gastrectomy for severe postvagotomy gastric stasis: analysis of early and long-term results in 62 patients [J]. *J Gastrointest Surg*, 1999, 3(1): 15-21, 21-23.
- [73] Khashab M A, Benias P C, Swanstrom L L: Endoscopic Myotomy for Foregut Motility Disorders[J]. *Gastroenterology*, 2018.
- [74] Shada A L, Dunst C M, Pescarus R, et al: Laparoscopic pyloroplasty is a safe and effective first-line surgical therapy for refractory gastroparesis[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(4): 1326-1332.
- [75] Gonzalez J M, Lestelle V, Benezech A, et al: Gastric per-oral endoscopic myotomy with antropyloromyotomy in the treatment of refractory gastroparesis: clinical experience with follow-up and scintigraphic evaluation (with video)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(1): 132-139.
- [76] Kahaleh M, Gonzalez J M, Xu M M, et al: Gastric peroral endoscopic myotomy for the treatment of refractory gastroparesis: a multicenter international experience[J]. *Endoscopy*, 2018.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊最新出版发行情况说明

《消化肿瘤杂志(电子版)》(国际刊号 ISSN 1674-7402, 国内刊号 CN 11-9301/R)是国家卫生和计划生育委员会主管、人民卫生出版社主办、中山大学附属第一医院为主编单位的消化肿瘤专业电子学术期刊。本刊目前被《中国核心期刊(遴选)数据库》《中国学术期刊网络出版总库》《中文科技期刊数据库》全文收录。本刊旨在为广大医务工作者提供了一个优秀的专业论文发表和交流平台。本刊每年主办或参与举办的全国性和区域性大型学术会议达 10 余次,大大促进了消化肿瘤学术领域的交流,同时出版发行量大、覆盖范围广、在国内具有一定的影响力。欢迎各位同仁向本刊投稿,同时欢迎订阅。