

中國醫藥大學中西醫結合研究所碩士論文

編號：GIICWM-94-9311

指導教授：謝慶良教授

論文題目

電針刺激對於糖尿病併發胃輕癱療效評估

**Effects of Electroacupuncture in Diabetic Patients  
with Gastroparesis**

研究生：王中邦

中華民國九十五年七月二十日

中國醫藥大學碩士班研究生  
論文指導教授推薦書

中西醫結合研究所，王中邦君所提之論文  
電針刺激對於糖尿病併發胃輕癱療效評估，係  
由本人指導撰述，同意提付審查。

指導教授\_\_\_\_\_（簽章）

中華民國九十五年七月二十日

中國醫藥大學碩士班研究生  
論文口試委員審定書

中西醫結合研究所，王中邦君所提之論文  
電針刺激對於糖尿病併發胃輕癱療效評估，經  
本委員會審議，認為符合碩士資格標準。

論文口試委員會 委員 \_\_\_\_\_ (簽章)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

所長 \_\_\_\_\_

中華民國九十五年七月二十日

## 目錄

	頁碼
中文摘要	1
第一章 前言	2
第二章 文獻探討	4
第一節 歷代中醫對有關糖尿病的記載和論述	4
第二節 胃排空的機轉和小腸回饋調控	6
第三節 糖尿病併發腸胃運動障礙	7
第四節 糖尿病胃輕癱：神經內分泌傳導物質、藥物治療	8
第五節 胃排空測量的方法	10
第六節 針刺對於糖尿病併發腸胃運動障礙的研究現況	11
第三章材料與方法	12
一、實驗準備	12
二、試驗流程	12
三、療效評估和實驗觀察	14
四、資料整理及統計分析	17
第四章結果	20
第五章討論	23
第六章結論	25
參考文獻	26
英文摘要	35
謝辭	38



## 圖目錄

圖 3.1	試驗流程圖	13
圖 3.2	實驗組電針刺激兩側足三里和合谷穴圖	14
圖 3.3	胃排空的動態影像圖	16
圖 3.4	由 time-activity curve 計算閃爍攝影胃半排空時間圖	17



## 表目錄

表 3-1 輕胃輕癱主要症狀嚴重程度指數 Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI)	19
表 4-1 糖尿病併發胃輕癱實驗組和對照組基本資料之比較	20
表 4-2 電針刺激足三里和合谷穴對固體食物胃排空時間的影響	21
表 4-3 電針刺激足三里和合谷穴糖尿病胃輕癱主要症狀嚴重程度指數變化的比較	21
表 4-4 電針刺激電針刺激足三里和合谷穴對於糖尿病胃輕癱者血糖的影響	22
附件 中國醫藥大學附設醫院人體試驗委員會人體試驗計劃同意書	37



## 中文摘要

胃輕癱 (gastroparesis) 是糖尿病患者常見的併發症，胃輕癱嚴重時會影響生活品質。臨床上使用促進胃蠕動的藥物來企圖改善胃輕癱症狀，但長期使用常出現不良反應。一些研究已知針刺特定穴位能有效改善胃排空。因此本研究的目的是在於探討電針刺激對糖尿病併發胃輕癱的療效。將 21 位第二型糖尿病併發胃輕癱患者隨機分成：實驗組，使用 2 Hz 電針刺激兩側的足三里和合谷穴 2 週 4 次，每次 30 分鐘；對照組，方法同實驗組，但電刺激兩側足三里和合谷向外旁開 2 公分位置。電針療效是根據 1-2 mCi <sup>99m</sup>Tc-sulfur colloid 標示的檢查餐及用閃爍攝影來測量固體食物胃排空時間、糖尿病胃輕癱主要症狀嚴重度指數，以及飯前、飯後 1 小時和飯後 2 小時血糖濃度。結果顯示實驗組可以縮短糖尿病併發胃輕癱患者的固體食物胃排空時間，以及降低胃輕癱主要症狀嚴重度，症狀改善這個作用可持續至電針刺激停止後 2 週，但對照組則沒有相似的效果。實驗組和對照組都不能改變糖尿病併發胃輕癱患者的飯前、飯後 1 小時和飯後 2 小時血糖濃度。

結論是 2 週 4 次的 2 Hz 電針刺激兩側足三里和合谷穴對第二型糖尿病併發胃輕癱患者，有加速其固體食物胃的排空、降低其胃輕癱主要症狀嚴重度的作用，但對空腹血糖，飯後血糖無明顯的影響。因此，推論電針刺激可以用來治療第二型糖尿病併發胃輕癱症，而電針刺激與血糖的關係有必要做進一步的探討。

**關鍵詞：**電針、糖尿病胃輕癱症、糖尿病胃輕癱症狀嚴重度指數、固體胃排空時間、血糖

## 第一章 前言

糖尿病是常見的內分泌代謝疾病，傳統中醫學早已觀察到它在臨床上的表徵，將它歸屬於「消渴」病的範疇[1]。糖尿病的急性、慢性併發症，尤其是慢性病併發症發生於全身各系統器官，致殘障率或致死率高，嚴重影響病患的身心健康，造成個人、家庭和社會健康照護極大的負擔。其中糖尿病引起的胃腸運動功能障礙，根據各國統計糖尿病患發生胃輕癱的比率約 30-60%，甚至有些高達 70% 糖尿病人會出現胃輕癱[2,3]，其造成的消化道症狀包括噁心、嘔吐、上腹部不適、飯後腹脹 (postprandial fullness and bloating) 及提早飽食感 (early satiety) 等，這些上消化道的症狀嚴重影響患者的日常生活品質。正常的生理下，在胃大彎接近上三分之一與下三分之二的交界處，有一控制胃正常收縮頻率及方向的節律點，目前的胃電氣活動研究顯示在糖尿病併發胃輕癱病患，胃電圖紀錄 (electrogastrography) 會出現胃頻加快 (tachygastria)、胃頻減慢 (bradygastria) 及胃頻不整 (gastric dysrhythmia) 等現象。國外研究發現近半數糖尿病患伴隨液體和固體食物胃排空延長的情形[4,5]，國內研究者以放射核種閃爍攝影測量胃排空方式，發現第二型糖尿病胃輕癱患者固態食物胃排空延長的比率高達 71.6% [6]，使用口服降血糖藥的病患必受到影響，造成血糖控制不良。目前治療糖尿病胃輕癱，從三方面著手，血糖控制、採用少量多餐的進食方式及適當的使用藥物。治療目標為減輕上消化道的症狀和改善血糖控制情形。

臨床上使用治療胃輕癱促進胃蠕動的藥物 (prokinetic drugs) 有 metoclopramide, domperidone, cisapride 和紅黴素。根據作用機轉可區分為，Metoclopramide 為中樞性和週邊性的多巴胺接受器抑制劑 (dopamine receptor antagonist), domperidone 為週邊性的多巴胺接受器抑制劑，而紅黴素屬於胃動素接受器刺激劑 (motilin receptor agonist)。相關的不良作用多，其中 cisapride 會引起心電圖 QT 延長，可能造成致命性的心律不整，美國 FDA 已禁止使用。Metoclopramide 會通血腦屏障 (Blood Brain Barrier)，引起中樞神經副作用，包括錐體外症候群等[7]，而長期使用紅黴素，常導致腹瀉或絞痛[8]。目前這些藥物的副作用多，合併使用增



加醫療費用，限制了糖尿病併發胃輕癱病患長期使用這些藥物的可行性，進一步研究新的治療方法是必要的。

中國人使用針刺療法已有數千年的經驗，古籍中詳細記載某些特定穴位對腸胃道疾病有一定療效，臨床或研究領域的一致性、再現性 (consistently reproducible results) 高，故使用針刺特定治療穴位後加上電流刺激取代傳統的捻針刺激手法，作為電針刺激的方式。近年來文獻報告指出，電針刺激內關穴及足三里穴在動物實驗發現可以增加迷走神經活性，加速液體胃排空時間[9]。在人體試驗上，以 2 Hz 之單次 30 分鐘短時間電針刺激足三里，對於糖尿病胃輕癱的胃律不整研究，結果胃電圖記錄顯示電針可透過增加正常胃節律的比例和降低胃快頻 (tachygastric frequency)，來促進調整胃電氣活性的規律性[10]。所以電針刺激對治療糖尿胃輕癱的療效值得進一步探討，但電針刺激治療胃輕癱症，需要一段時間的療程，才能改善胃輕癱病患主觀的症狀嚴重程度。據我們所知，電針刺激縮短胃排空時間，及可能的作用機制可供參考的文獻不多。放射性核種標示的固體食物排空時間的測定是一種安全且客觀的方式，可以早期診斷糖尿病胃輕癱存在的胃功能運障礙，有重要的臨床診斷價值。

本研究的目的希望藉由 2 週 4 次的電針刺激第二型糖尿病胃輕癱患者的兩側足三里及合谷穴，探討電針刺激對第二型糖尿病胃輕癱的療效。療效的評估是根據電針刺激前、後固體食物胃排空時間、胃輕癱症狀嚴重度指數以及飯前、飯後血糖濃度的變化。

## 第二章 文獻探討

### 第一節 歷代中醫對有關糖尿病的記載和論述

糖尿病的臨床表現類似中醫典籍的「消渴症」。消渴症的特殊證候，如煩渴引飲、消穀善飢、形體消瘦、尿如脂如膏等與糖尿病的多飲、多食、多尿，身體消瘦，或小便帶有甜味等頗為類似。可惜中醫典籍對於糖尿病的併發症並未有詳細地論述和記載[11-16]。

消渴病名在《黃帝內經》稱為消瘴，依據其病機及臨床表現，有消渴、肺消、鬲消、消中等名稱。《素問·奇病論》提到“其人數食甘美而多肥，肥令人內熱，甘者令人中滿，故其氣上溢，轉為消渴。”認為消渴患者與肥胖和飲食有關。《素問·氣厥論》中“肺消者飲一溲二，死不治”，敘述消渴症喝多尿多的症狀。

東漢張仲景《傷寒論·厥陰篇》中的消渴是指症狀，而《金匱要略》的消渴則是指病名而言，說明消渴有兩種不同的含義。《金匱要略》的消渴專篇，提出三消症狀及治療方藥，如《金匱要略·消渴小便不利淋病脈證並治》中說“渴欲飲水，口乾如燥者，白虎加人參湯主之”，又“男子消渴，小便反多，以飲一斗，小便一斗腎氣丸主之”。張仲景依消渴症不同的症狀，提出肺胃傷津、胃熱及腎虛的論述，創立人參白虎湯、腎氣丸治療消渴症，奠定消渴病臨床上辨證論治的基礎。

隋代巢元方《諸病源候論》中有“其久病變，或發癰疽，或成水疾”的記載，認識消渴病久容易併發癰疽和水腫等。並提出導引和散步是治療消渴病的方法如飯前先行一百二十步，多者千步，然後食之，認識到運動對於消渴病的重要性。

唐孫思邈在《備急千金要方·消渴門》中用天花粉、麥冬、黃連等清熱瀉火、生津止渴的藥物治療消渴症。唐王燾在《外台秘要·消渴消中門》有“消渴病有三：一渴而飲水多，小便數，如脂似麩片甜者，皆消渴病也。二渴食多，不甚渴，小便少，似有油而數者，此即消中病也。三渴飲水不能多，但腿腫腳先瘦小，陰痿弱，數小便者，此即腎消病也”的記載，說明消渴病小便為甜，以及腳先瘦小，陰痿弱之類似糖尿病的神經病變。

宋代醫書《太平聖惠方》中有“三消論”，提出“三消”名詞。“一則飲水多而小便少者，消渴也；二則吃食多而飲水少，小便少而赤黃者，消中也；三則飲水隨飲便下，小便味甘而白濁，腰酸消瘦者，消腎者”。

金元時代劉完素、李東垣、朱丹溪、張子和四大醫家分別對消渴症有不同看法。劉完素於《河間六書·消渴》提出“消渴之疾三焦受病也”，分為上消、中消和腎消。“上消者，上焦受病，又謂之膈消病也，多飲水而少食，大便如常。或小便清利，知其燥在上焦也，治宜利溼潤燥。中消者，胃也，消而飲食多，小便黃。經曰‘熱能消穀’，知熱在中，法宜下之，至不飲食而癒。腎消者，病在下焦，初發淋下如膏濁之狀，致病成而面色黧黑，形瘦而耳焦，小便濁而有脂，治法宜養血以清肅，分其清濁而自癒也”，提出“燥熱”是消渴病的主要病因與病機。李東垣在《東垣十書·消渴論》更進一步說明“津液不足，結而不潤，皆燥熱為病”，其提出治“上焦渴，小便自利，白虎湯”；“中焦渴，大小便不利，大承氣湯，有六經發渴，各隨經藥治之”。朱丹溪提出“陽常有餘，陰常不足”的養陰理論，認為消渴以陰虛為本，而燥熱為標。《丹溪心法·消渴附錄》中說明治消渴應“養肺、降火、生血”為主。張子和認為“三消當從火斷”，提出瀉下為主的觀點。

明代趙獻可以“三消腎虛學說”立論，提倡治療三消以治腎為本。明代張景岳在《景岳全書·消渴論治》中論述：“消渴證有陰陽，尤不可不察，多渴曰消渴，善飢者曰消穀，小便淋濁如膏者腎消也。”和“火在中上二焦者，則皆宜白虎湯主之”，“若下焦淋濁全無火者，乃氣不攝精而然，但宜壯水養氣，以左歸飲、大補元煎之類主之；若火衰不能化氣，氣虛不能化液者，又當以右歸飲，右歸丸、八味地黃丸之類主之。若下焦無火而兼消者，當以固腎補陰主，宜秘元煎、固陰煎及蒼朮菟絲子丸主之”。張氏認為消渴病在中上二焦以清為主，而下焦以補腎為本。清代黃元御在《四聖心源·消渴》中認為“消渴者，足厥陰之病也”，提出消渴屬厥陰的想法。另外，鄭欽安的《醫理真傳》和《醫宗金鑒》也主張消渴屬厥陰，提倡從肝論治。清代葉天士《臨證指南醫案·消渴》說“三消一症，雖有上、中、下之分，其實不越陰虧陽亢，津涸熱淫而已”，認為消渴是因陰虧津液不足。

張錫純在《醫學衷中參西錄》中直接說明“消渴即西醫所謂糖尿病”，用升元氣以止渴方法創立玉液湯治療消渴。玉液湯由生山藥、生黃耆、知母、生雞內金、葛根、五味子和天花粉所組成，方中以黃耆為主，用葛根升元氣，佐以山藥、知母、花粉以滋陰。

## 第二節 胃排空的機轉和小腸回饋調控

胃主要的功能包含暫時性儲存食物，混合食物與胃分泌物，研磨固體食物，及排空食物。這些功能由胃底部 (fundus)、胃體部 (corpus) 和胃竇部 (antrum) 協調控制。胃運動功能受到自主神經系統、腸道神經系統 (enteric nervous system) 和內分泌物質調控。當食物進入胃部時，近端胃底部產生暫時性的舒張，稱為接受性弛緩 (receptive relaxation) 和適應 (accommodation)，到達最大極限則產生飽漲感。遠端胃部收縮由位於胃大彎的節律處 (pacemaker) 所控制，節律處放電頻率約每分鐘 3 次，此處的電活動受到神經和局部荷爾蒙 (paracrine peptide) 的調控，讓胃的收縮頻率介於每分鐘 0 到 3 次。空腹時餐間胃活動可分為四期 (phase 1-4)，其中第三期稱為餐間移動複合波 MMC (interdigestive migrating motility complex)，達到最大的胃運動活性，將食物從胃排空，在同時期，血漿中胃動素同時達到最高濃度[17,18]。

胃排空由以下三部分決定：胃底部強直性的收縮、胃竇幽門十二指腸部週期性的收縮與幽門部的阻抗作用，其中胃底部主要控制液體食物排空，固體食物排空由胃體與胃竇部所控制。固體食物的排空時間受到許多飲食因素影響，最重要的就是食物顆粒大小；其它尚有飲食總量、熱量和食物成份內容。調節胃排空的機制相當複雜，異常的胃排空通常由平滑肌問題，內在及外在支配的神經，內分泌物質或中樞控制機轉造成，甚至起因於異常的小腸回饋 (feedback) 控制機制。

胃排空到進入小腸階段是營養吸收扮演最重要的角色，如果胃排空太快，超過小腸功能負荷，造成吸收不良和腹瀉；一旦胃排空太慢，反而抑制進食，因此消化的過程小腸的訊息參與調控，攝入的液體或經液化的固體的營養物質的胃排空，主要的調控透過小腸的多種接受器進行回饋控制，這些接受器分別接受不同營養成份分子如葡萄糖、脂肪酸和

胺基酸等，在小腸內位置不同，其種類及數量也不同[19-21]。許多因素經由十二指腸回饋機制來調節胃排空的速率。十二指腸擴張、酸化、或灌注脂肪及蛋白質會抑制胃竇收縮及阻礙食糜通過幽門。

### 第三節 糖尿病併發腸胃運動障礙

糖尿病併發胃腸運動功能障礙，在第一型或第二型糖尿病患均常見[22]，糖尿病胃輕癱的特徵為出現胃運功能障礙和胃排空延遲，糖尿病胃輕癱常發生於糖尿病病程久、控制不良、通常會合併自主神經、周邊神經、視網膜或腎病變。西方文獻記載，最早由 Rundles 氏在西元 1945 年，描述此病變[23]。在西元 1954 年 Kassar 氏命名為糖尿病胃輕癱 (Gastroparesis diabeticorum) [24]。

#### 壹、病態生理與致病機轉

##### 一、胃運動功能障礙

糖尿病胃輕癱的主要特徵是胃將固體食物排空到十二指腸的過程中，在無器質性阻塞的情況下出現功能異常，但對液態食物的排空通常是正常的[25]。由閃爍攝影測量胃排空的觀察發現，糖尿病胃輕癱的患者的胃底部和胃竇部的運動活性降低造成固體食物排空延長[26,27]。部分研究指出在有症狀的糖尿病胃輕癱患者胃竇部運動異常，可以發現在飢餓狀況下所產生的餐間移動複合波 MMC 會降低或完全消失，另外幽門不正常運動也可能是胃排空延長的原因[28]。在糖尿病患者的血糖升高 (~ 15mmol/L) 時比正常血糖時的胃排空會變慢，而低血糖時胃排空會加速。高血糖引起的胃排空延長是可恢復的[29,30]。

##### 二、可能的致病機轉

糖尿病胃輕癱的致病機轉目前尚未完全明瞭，自主神經病變 (autonomic neuropathy) 長久以來被認為是造成糖尿病胃輕癱最主要的原因，經迷走神經幹切開術後，出現固體食物排空延長的情形和糖尿病胃輕癱相同，但糖尿病胃輕癱液體食物排空通常正常，而迷走神經幹切開後，液態食物排空會加速[31]。糖尿病內分泌荷爾蒙如胃動素、胰臟

多肽、體制素 (somatostatin)、胃泌素、膽囊收縮素 (cholecystokinin) 等分泌的改變，也可能是造成胃輕癱的機轉。高血糖會抑制胃的排空，高血糖在正常人和糖尿病患身上皆會造成胃排空延長，高血糖對於胃排空抑制的詳細機轉目前尚不清楚。胃輕癱過去被認為是排空異常，目前認為不正常的小腸回饋控制也可能是胃排空的致病機轉，特別小腸接受器處理訊息缺損，造成胃的排空延遲[32]。另外糖尿病微血管病變也可能是形成胃輕癱的原因之一。

## 貳、臨床特徵與診斷

糖尿病胃輕癱主要的消化道症狀包括噁心、嘔吐、上腹部不適、飯後腹脹、提早飽食感、胃酸逆流、營養不良及體重減輕等。

胃輕癱症狀出現和胃排空異常相關性差，即有症狀的人可能胃排空正常，胃排空延長的患者可能症狀輕微或完全無症狀。因此診斷糖尿病胃輕癱前必須將其他引起消化不良的原因排除，例如機械性阻塞、全身性進行性硬化症、神經性厭食症、尿毒症、酮酸中毒、使用延長胃排空的藥物等。鴉片類、抗焦慮、抗乙酰膽鹼類、抗憂慮、乙型阻斷劑、左旋多巴 (Levodopa)、春花生物鹼類之化學治療等藥物，研究發現會延長胃排空情況，合併使用這些藥物時，可能造成胃輕癱的症狀惡化[33]。胃輕癱檢查方面，傳統的上消化道攝影可以將機械性阻塞排除，放射性同位素標示的固態檢查餐，並使用閃爍攝影測量胃的排空時間，是公認有效又準確 (golden standard) 的測量胃排空方法。上消化道內視鏡檢查無法診斷胃運動異常，用於診斷其他合併症如胃異物 (Bezoars)、念珠菌感染、消化性潰瘍等。

## 第四節 糖尿病胃輕癱：神經內分泌傳導物質、藥物治療

### 壹、糖尿病胃輕癱神經內分泌傳導物質的改變

糖尿病胃輕癱患者之腸胃道相關的多種內分泌荷爾蒙，會因交感神經和副交感神經系統的功能異常而改變，這些改變可能進而影響血糖控制和胃的排空功能。

- 一、胃泌素：胃泌素受迷走神經的抑制調控，胃泌素可能刺激胃平滑肌收縮和促進胃的排空，在糖尿病胃輕癱患者，自主神經病變病如同去迷走神經化，胃泌素會上升的情形和接受迷走神經切開術後胃泌素上升一致[34]。第二型糖尿患者胃排空延遲和胃泌素濃度的改變是自主神經病變早期的指標[35]。
- 二、胃動素：為含 22 個胺基酸的直鏈多肽，分子量約 2,700，血漿中的濃度，在飢餓狀態下隨著所產生的空腹時的餐間移動複合波 MMC 有週期性的變化，在 MMC 即第三期時胃動素濃度達到最高[36]。糖尿病胃輕癱患者無論是否出現 MMC，胃動素可能正常或上升，缺乏乙醯膽鹼作用可能是由於缺乏胃動素作用於胃平滑肌的接受器上之故[18]。靜脈注射胃動素可使糖尿病胃輕癱胃的排空改善[37]。胃動素主要透過乙醯膽鹼作用路徑、5-hydroxytryptamine (HT) 接受器、甲型 (alpha) 接受器促進 MMC 第三期胃的收縮[38,39]。研究發現胃動素接受器刺激劑 (ABT-229)，用來治療第一型糖尿病所併發的胃輕癱症，結果證明無法改善胃輕癱的症狀[40,41]。
- 三、胰臟多肽：由胰臟分泌，含 36 個胺基酸，分子量 4,200，它的分泌受迷走神經乙醯膽鹼路徑控制[42]。在糖尿病併發自主神經病變患者，胰臟多肽的濃度和體制素都呈現減少的情形[43]。
- 四、膽囊收縮素：它會抑制胃的排空[44]。糖尿病併發神經病變的患者吃完一頓檢查餐後，膽囊收縮素會出現不正常的上升[45]。

## 貳、糖尿病胃輕癱藥物治療

臨床上使用治療胃輕癱根據其作用機轉的不同有乙醯膽鹼類藥物、多巴胺接受器抑制劑、胃動素接受器刺激劑及目前仍處於研究中的膽囊收縮素接受器抑制劑等。目前這些藥物的副作用多，合併使用增加醫療費用，限制了糖尿病併發胃輕癱病患長期使用這些藥物的可行性。乙醯膽鹼類藥物如 Betanechol 可增加胃的運動功能和促進胃排空，但臨床使用效果有限，並且腸胃道外的副作用多如膀胱過度刺激和口水增多

等[46]。Metoclopramide 為中樞性和周邊性的多巴胺接受器抑制劑，可以刺激腸道中的乙醯膽鹼神經纖維，它是經由抑制嘔吐中樞（chemoreceptor trigger zone）的多巴胺接受器（D2）產生抗嘔吐作用[47]。Metoclopramide 可同時改善胃輕癱的症狀和胃的排空的延遲，但長期使用約 10% 的患者會產生明顯的神經系統的副作用如鎮靜、錐體外症候群等[48]。Domperidone 屬周邊性的多巴胺接受器抑制劑，不會通過血腦屏障，因此神經學的副作用比 metoclopramide 少。使用 domperidone 來治療糖尿病胃輕癱症，可以使胃律不整正常和改善胃輕癱的症狀[49]，長期使用對胃排空是否持續有效，目前未經研究證實，但有研究顯示服用此藥超過一個月後，對胃的排空無明顯的作用[50]。Cisapride 為一作用強的胃運動刺激劑，在糖尿病胃輕癱患者每日使用單劑量連續 4 週，可以增加胃固態和液態食物的胃排空[51,52]，但它會引起心電圖 QT 延長，可能造成致命性的心律不整，目前已禁止使用。而紅黴素為 macrolide 類的抗生素，可以與胃動素接受器結合，作用屬於 motilin agonist [53,54]，口服或靜脈注射對於固體和液體食物胃的排空均可改善 [55]。使用紅黴素的副作用如噁心、皮疹、腹部絞痛、腹瀉和腹脹等，所以無法長期在臨床使用[8,56]。膽囊收縮素接受器抑制劑在動物身上，研究發現可以促進胃的排空[57,58]。

#### 第五節 胃排空測量的方法

臨床上用來測量胃排空的方法，有超音波技術[59]、放射性同位素呼吸測試法[60]，以及放射性同位素閃爍攝影方式等[61,62]。使用超音波只能測量胃竇部容量的變化並無法觀察到胃底部和胃體部，使用於液體胃排空測量的一致性較高。呼吸法使用  $^{14}\text{C}$  標示的脂肪酸（octanoic acid）測量呼氣中的  $^{14}\text{CO}_2$  進而推算胃排空時間，使用放射性同位素閃爍攝影的方式，目前被認為是較準確胃的排空測量方式，此方法的優點為非侵襲性檢查、低劑量的放射性同位素曝露，準確性較高，惟一的缺點是花費高。胃的排空可能會受到姿勢和重力影響，因此實行檢查時，病患的姿勢應標準化，另外胃部分泌消化液的量也無法經由此方式測量得知。胃的排空表示的方法為不同時間下胃部殘存的放射



性計數，來分析 time-activity curve 並進而計算胃半排空時間 ( $T_{1/2}$ , half gastric emptying time)。

#### 第六節 針刺對於糖尿病併發腸胃運動障礙的研究現況

胃電波頻率不規律是胃排空障礙及上腹部不適症狀可能的致病機轉之一，對於糖尿病胃輕癱胃律不整的作用研究，以 2 Hz 之單次 30 分鐘短時間電針刺激足三里，胃電圖記錄顯示，可透過增加正常胃節律的比例和降低胃快頻，來促進調整胃電氣活性的規律性，電針刺激足三里期間的血中人類胰臟多肽濃度也會升高[10]。電針刺激足三里無法使抗乙膽鹼藥 atropine 所引起的胃律不整正常化[63]。

其他相關研究顯示，針刺內關可以減緩胃輕癱患者的噁心嘔吐症狀[64]。電針刺激狗的內關穴及足三里穴，發現可以增加迷走神經活性，加速液體胃的排空時間，增加胃近端及遠端部慢波規律性 (regularity of gastric slow waves [9]。在老鼠針灸刺激胃排空實驗中，結果顯示針灸促進胃的排空[65]，而影響胃的排空可能和 Serotonergic pathway 有關[66]。在不同胃運動活性的老鼠身上，針刺激足三里結果發現雙重效果 (dual effects)，一方面加強無週性胃收縮的老鼠的胃收縮，另一方面使有 MMC 的老鼠產生抑制作用[67]。針刺糖尿病胃輕癱患者的中脘 (Zhongwan, CV 12) 和足三里穴，可以改善其症狀[68]。使用針刺治療功能性消化不良，結果顯示針刺治療組可以改善其症狀、縮短用超音波方式測量的胃排空時間、胃電波頻率和規律也可改善[69]。

### 第三章 材料與方法

#### 一、實驗準備

- 1.研究設計：單盲 (single-blinded) 、隨機分配、控制。
- 2.通過中國醫藥大學附設醫院人體試驗委員會之審核（如附件）。
- 3.收案標準：
  - (1)對象：第二型糖尿病併發胃輕癱症狀超過三個月以上之病患，胃輕癱的臨床診斷標準根據 Horowitz et al.(1995)[22]。
  - (2)年齡與性別：年齡大於等於 40 歲；男女不分。
  - (3)受試者經詳細說明整個試驗過程及目的後簽署同意書者。並取得每一位受試者書面同意後進入臨床試驗，並記載資料包基本資料、糖尿病病程、檢驗數據、目前血糖控制藥物等。
  - (4)所有受試者曾經接受上消化道內視鏡檢查或攝影檢查，排除器質性消化道阻塞。
  - (5)所有受試者未曾接受任何腹部手術病史，且目前沒有使用可能導致上消化道症狀及影響胃排空的食物或藥物。病患目前臨床使用的藥物持續使用，將其隨機分成實驗組和對照組。
- 4.排除標準：
  - (1)患上消化道器質性阻塞之患者。
  - (2)曾接受腹部手術之患者。
  - (3)患有心律不整之患者。
  - (4)不簽署同意書者。
- 5.收案時間：2005 年 10 月至 2006 年 6 月。

#### 二、試驗流程 (如圖 3.1)

- (一)分組：將總共 21 位受試者隨機分成實驗組 11 人（女 1 人，男 10 人）和對照組 10 人（女 2 人，男 8 人）。
- (二)電針刺激：
  - 1.針具：使用台北宇光 (Yu Kuang) 實業有限公司製造的不銹鋼之針，長度 1 吋 (32 號) 和 1.5 吋 (30 號)。

## 2. 刺激穴位：

- (1) 實驗組：分別用 1.5 吋針，刺入兩側足三里 (St-36) 穴，以及用 1 吋的針，分別針刺兩側合谷 (Li-4) 穴，針刺入後並捻針使得氣 (受針者酸、麻、腫、痛的感覺，而施針者如魚在鈎的感覺)。
- (2) 對照組：分別用 1.5 吋的針，從皮下橫刺兩側足三里穴向外旁開 2 公分位置，以及用 1 吋的針，從皮下橫刺兩側合谷穴向第一掌骨方向旁開 2 公分位置，不捻針無得氣。
- (3) 電刺激器 (Electric stimulator)：使用韓氏電針器 (Han's Healthronic Likon, model LY 257, 台灣)。
- (4) 電刺激劑量：實驗組在針刺得氣後，將電刺激器的電極線連接於不銹鋼的針上，正極在合谷，負極在足三里 (圖 3.2)，設定每秒 2 次的脈衝 (2 Hz pulses)，電流強度為 10 毫安培 (mA)；對照組的方法同實驗組。每次電針刺激時間為 30 分鐘，每週 2 次，連續兩週共 4 次。

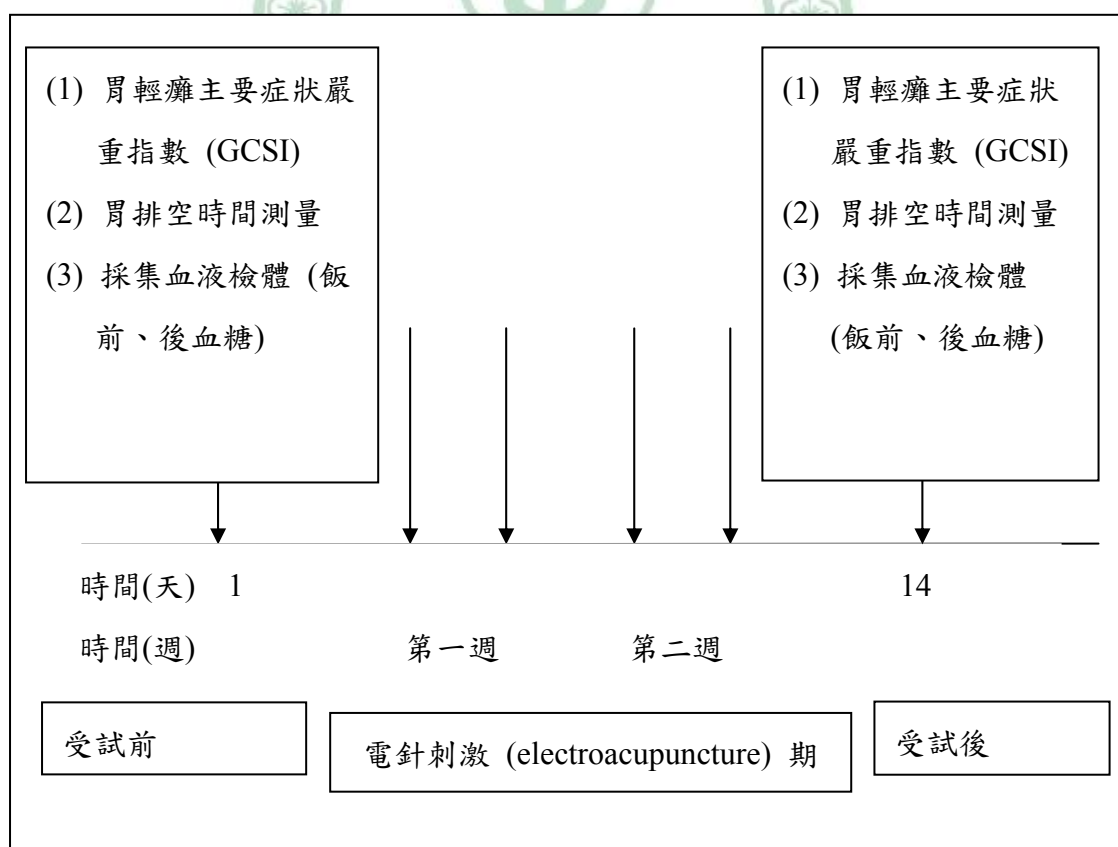


圖 3.1 試驗流程圖



圖 3.2 實驗組電針刺激兩側足三里和合谷穴圖

### 三、療效評估和實驗觀察

#### (1) 主觀方面：

##### i. 試驗前、後的胃輕癱主要症狀嚴重度指數（Gastroparesis Cardinal Symptom Index, GCSI）：

胃輕癱主要症狀嚴重程度指數使用九個問題來測量胃輕癱包含的三大主要症狀嚴重程度：噁心（Nausea）/嘔吐（vomiting）共 3 個問題；飯後腹脹感（post-prandial fullness）/易飽（early satiety）共 4 個問題及上腹膨脹（bloating）共 2 個問題。每一個問題的嚴重程度分為 6 種等級，從 0 分無症狀到 5 分代表非常嚴重加以計分，胃輕癱的三大主要症狀分別由個別問題平均得到的嚴重程度，加總後除以 3 得到胃輕癱主要症狀嚴重度指數總分，GCSI 總分從 0 到 5 分，得分愈高代表胃輕癱的症狀愈嚴重。由受試者在電針刺激前、兩週 4 次電針刺激後，以及及停止電針刺激 2 週後，分別填寫量表，胃輕癱主要症狀嚴重程度指數（表 3-1）。

#### (2) 客觀方面：

i. 試驗前、後測量固體食物胃排空時間來評估胃運動功能：

固體食物胃排空檢查的測定使用 1-2 mCi  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid 和中等大小雞蛋兩個攪拌製成蛋餅，夾在兩片白土司中間成為三明治，重量 300 公克，總熱量 315Kcal，含 57%碳水化合物、15%脂肪及 28%蛋白質的檢查餐。試驗前受試者禁食 12 小時以上，並禁用菸酒和會影響胃排空的藥物，在正坐的姿勢下，於 5 分鐘內吃完檢驗餐後，平躺於閃爍攝影機探頭下，探頭中心以左前斜位的角度對胃部，每間隔 5 分鐘收集影像儲存於電腦，每幀 1 分鐘，共 100 分鐘 20 幀(圖 3.3)。其後將影像從電腦調出，畫出感興趣區 (interest region)，獲得不同時間在胃部放射性計數。使用冪指數配湊 (power exponential fit) 法，來分析 time-activity curve 計算胃半排空時間( $T_{1/2}$ , half gastric emptying time；圖 3.4)。正常範圍：73~99 分鐘，標準差 13 分鐘，本試驗胃排空異常定義為胃半排空時間 ( $T_{1/2}$ ) 大於 113 分鐘。

ii. 血糖的監測

分別於試驗前測定糖化血紅素 (HbA1c)、飯前血糖、飯後 1 小時血糖及飯後 2 小時血糖。

- (i) 糖化血紅素檢驗：使用 Primus 公司的高效液相層析儀 (Primus Automated HPLC systems, Primus CLC385 Analyzer) 的原理分析糖化血紅素占總血紅素之百分比，單位為%。
  - (ii) 血糖檢驗：使用美商貝克曼庫爾特協康 LX 自動生化分析系統 (BECKMAN COULTER SYNCHRON LX® 20 Clinical Systems)。測試方法之原理是利用貝克曼庫爾特氧電極，進行氧氣速率法(oxygen rate method)，進而換算出葡萄糖濃度。反應方程式  $\beta\text{-D-glucose} + \text{O}_2$  在 Glucose Oxidase 作用下，形成  $\text{Gluconic acid} + \text{H}_2\text{O}_2$ ，氧氣消耗的速率會經由電子訊號直接轉換成檢體的葡萄糖的濃度，單位 mg/dl，檢驗的範圍介於 0 ~ 900 mg/dl。
- (3) 不良反應的監控

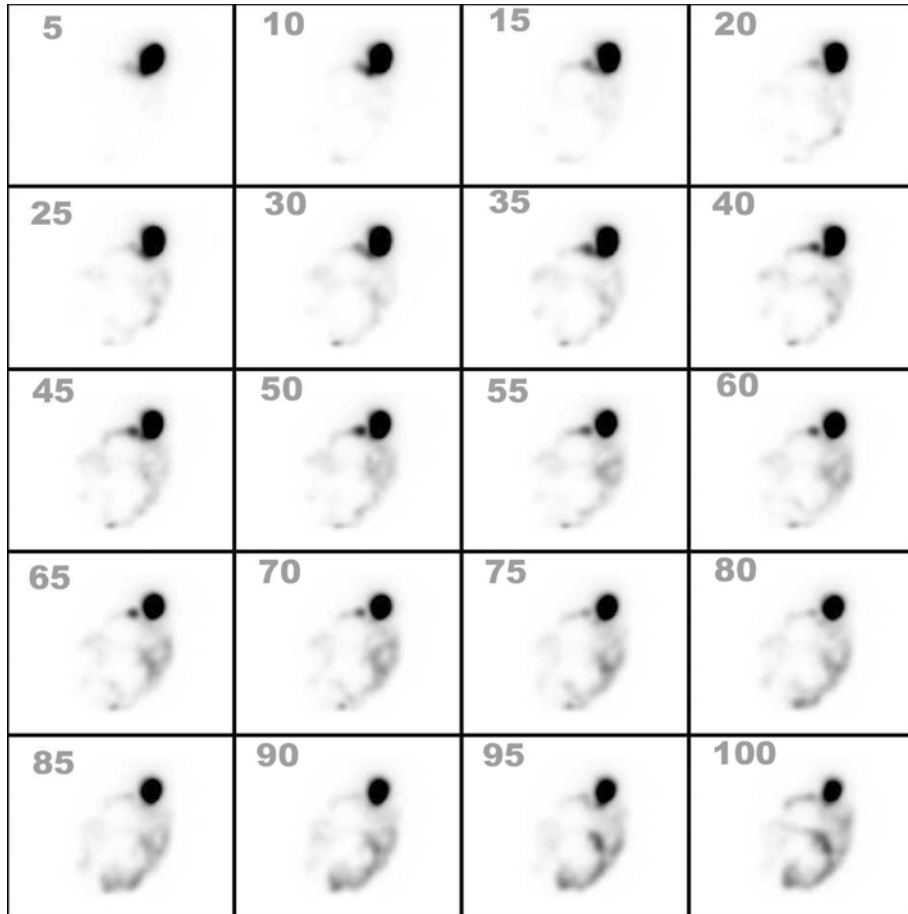


圖 3.3 胃排空的動態影像圖

一位 68 歲男性受試前的 1-2 mCi  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid 閃爍攝影檢查的固體食物胃排空動態影像圖。數字代表吃完檢查餐後該分鐘時，經伽馬攝影機所照到腹部影像，黑色區域為胃部殘留的放射同位素強度。

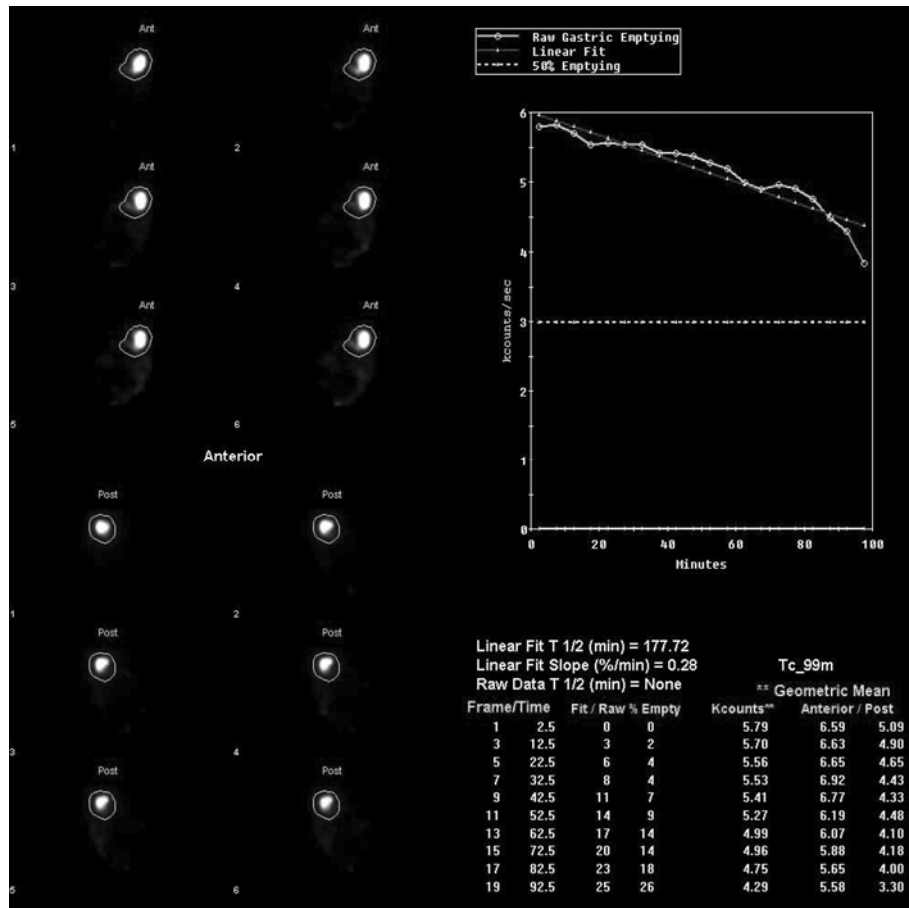


圖 3.4 由 time-activity curve 計算閃爍攝影胃半排空時間圖  
 一位 68 歲男性受試前的 1-2 mCi <sup>99m</sup>Tc-sulfur colloid 閃爍攝影  
 檢查的固體食物胃半排空時間為 177.7 分鐘。

#### 四、資料整理及統計分析

本研究所得資料分成四類如下：

- (一) 基本資料，包括性別、年齡、糖尿病史資料及臨床用藥資料。
- (二) 受試前、後胃輕癱主要症狀嚴重程度指數。
- (三) 受試前、後固體食物胃半排空時間 (T<sub>1/2</sub>, half gastric emptying time)。
- (四) 試驗前、後空腹血糖、飯後血糖濃度。

除第一類資料外，實驗結果以平均值±標準差 (mean values±SD) 表示。實驗組和對照組試驗前的糖化血紅素和空腹血糖的比較使用 Student's *t* test 分析。療效評估是使用無母數 (nonparametric) 的方

法 Wilcoxon sign-ranked test 檢定實驗組和對照組組內 (within-group) 固體食物胃半排空時間、胃輕癱主要症狀嚴重程度指數、空腹血糖、飯後血糖。所有的比較均使用雙尾檢定 (two-tailed) ，本研究設定 p 值小於 0.05 定為有統計學上顯著差異。





表 3-1 糖尿病胃輕癱主要症狀嚴重度指數表(Gastroparesis Cardinal Symptom Index)

	無	非常 輕微	輕微	中等 嚴重	嚴重	非常 嚴重
1. 噁心感 (覺得好像有東西要從胃內吐出來)	0	1	2	3	4	5
2. 乾嘔 (乾嘔，似乎要吐但沒有東西吐出來)	0	1	2	3	4	5
3. 嘔吐	0	1	2	3	4	5
4. 胃脹	0	1	2	3	4	5
5. 無法吃完一頓正常量的餐點	0	1	2	3	4	5
6. 覺得飯後過飽或吃太多	0	1	2	3	4	5
7. 胃口差	0	1	2	3	4	5
8. 鼓脹 (覺得飯後必須鬆開衣服)	0	1	2	3	4	5
9. 飯後胃部或腹部看起來變大	0	1	2	3	4	5

這份問卷為瞭解關於您腸胃道症狀的嚴重程度，並沒有對或錯的答案，請您儘可能正確地回答每一個選項，對於以下每一個症狀，請您根據過去兩星期內的情況圈選個別的嚴重程度，如果沒有症狀請圈 0，非常輕微請圈 1，輕微請圈 2，中等嚴重請圈 3，嚴重請圈 4，非常嚴請圈 5，最後請記得回答每一項問題。謝謝您的合作。

(表格引用自 Revicki et al, 2004)

## 第四章 結果

### 一、糖尿病併發胃輕癱患者實驗組和對照組基本資料之比較

實驗組 11 位 (10 男 1 女)，平均年齡 57.7 歲，而對照組 10 位 (8 男 2 女)，平均年齡 57.1 歲，兩組之間的比較 (表 4-1)。試驗前三個月之糖化血紅素、試驗前空腹血糖及試驗前的胃輕癱主要症狀嚴重度指數，兩組間兩組沒有統計上顯著差異 ( $p > 0.05$ ; 表 4-1)。實驗組有 9 位 (82%) 固體食物胃排空時間延長，其中兩位糖尿胃輕癱病患的胃半排空時極端延遲，分別為 347 和 426 分鐘 (正常範圍：73~99 分鐘)。實驗組患時間為 9.9 年，而對照組為 11 年。所有病患平日的血糖控制均使用口服降血糖藥物，且無慢性腎衰竭接受透析治療的患者。

表 4-1 糖尿病併發胃輕癱實驗組和對照組基本資料之比較

基本資料	實驗組 (n=11)	控制組 (n=10)
年齡 (歲, 範圍)	57.7(47-68)	57.1(41-74)
男/女	10/1	8/2
平均糖尿病期間 (年, 範圍)	9.9(2-16)	11(3-28)
試驗前空腹血糖 (mg/dl)	163.1±75.1	166.8±61.6
試驗前糖化血紅素 (%)	7.9±2.2	8.1±1.6
固體食物胃排空時間延長 (%)	9(82%)	5(50%)
試驗前胃輕癱主要症狀嚴重指數	2.4±0.6	2.5±0.5

平均±標準差：本表及以下各表，實驗組：電針刺激足三里和合谷穴；控制組：電針刺激足三里向外旁開 2 公分位置和合谷穴向第一掌骨旁開 2 公分位置。

### 二、電針刺激足三里和合谷穴對於固體食物胃排空時間的影響

實驗組閃爍攝影固體食物胃排空時間，從電刺針刺激兩側足三里和合谷穴前  $187.9 \pm 111.6$  分鐘變為電針刺激 2 週 4 次後的  $106.4 \pm 38.1$  分鐘 ( $p < 0.001$ ；表 4-2)；控制組從  $98.9 \pm 26.4$  分鐘變為  $90.9 \pm 24.8$  分鐘 ( $P > 0.05$ ；表 4-2)。

表 4-2 電針刺激足三里和合谷穴對固體食物胃排空時間的影響

組	實驗組	控制組
電針刺激前 (分)	$187.9 \pm 111.6$	$98.9 \pm 26.4$
電針刺激後 (分)	$106.4 \pm 38.1^*$	$90.9 \pm 24.8$

平均值±標準差：電針刺激前：電針刺激前胃排空時間；電針刺激後：電針刺激後胃排空時間；\* $p < 0.001$  值與電針刺激前相比較。

### 三、電針刺激足三里和合谷穴對胃輕癱主要症狀嚴重度指數的影響

實驗組糖尿病胃輕癱主要症狀嚴重度指數電針刺激足三里和合谷穴前為  $2.4 \pm 0.6$  比 2 週 4 次電針刺激後的  $1.6 \pm 0.1$  高 ( $p < 0.001$ ；表 4-3) 也比電針刺激停止 2 週後的  $1.8 \pm 0.4$  高 ( $p < 0.01$ ；表 4-3)；對照組電針刺激足三里和合谷穴前為  $2.5 \pm 0.5$ ，2 週 4 次電針刺激後為  $2.4 \pm 0.4$  長而電針刺激停止 2 週後的  $2.5 \pm 0.5$  長，三者間相似沒有統計上顯著意義 ( $\text{all } p > 0.05$ ；表 4-3)。

表 4-3 電針刺激足三里和合谷穴糖尿病胃輕癱主要症狀嚴重度指數變化的比較

評估	實驗組 (0-5 分)	對照組 (0-5 分)
電針刺激前	$2.4 \pm 0.6$	$2.5 \pm 0.5$
電針刺激後	$1.6 \pm 0.1^{**}$	$2.4 \pm 0.4$
電針刺激後 2 週	$1.8 \pm 0.4^*$	$2.5 \pm 0.5$

平均值±標準差。電針刺激前：電針刺激前之胃輕癱主要症狀嚴重度指數；電針刺激後：電針刺激 2 週 4 次後之胃輕癱主要症狀嚴重度指數；電針刺激後 2 週：電針刺

激停止後 2 週之胃輕癱主要症狀嚴重度指數；\*  $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.001$  值與電針刺激前相比較。

#### 四、電針刺激足三里和合谷穴對於糖尿病胃輕癱者血糖濃度的影響

實驗組和對照組，電針刺激足三里和合谷穴前、電針刺激 2 週 4 次後的飯前、飯後 1 小時和飯後 2 小時的血糖濃度相似 (all  $p > 0.05$ ；表 4-4)。

表 4-4 電針刺激電針刺激足三里和合谷穴對於糖尿病胃輕癱者血糖的影響

測定	實驗組 (mg/dl)	對照組 (mg/dl)
電針前飯前	163.1±75.1	166.8±61.6
電針後飯前	150.2±46.8	150.0±45.2
電針前飯後 1 小時	205.5±66.5	222.0±66.1
電針後飯後 1 小時	196.1±56.0	207.1±50.7
電針前飯後 2 小時	224.2±78.2	240.4±66.2
電針後飯後 2 小時	218.0±62.0	219.2±43.6

平均值±標準差。電針前飯前：電針刺激足三里和合谷穴前之飯前血糖濃度；

電針後飯前：電針刺激足三里和合谷穴 2 週 4 次後之飯前血糖濃度；電針前飯後 1

小時：電針刺激足三里和合谷穴前之飯後 1 小時血糖濃度；電針後飯後 1 小時：

電針刺激足三里和合谷穴 2 週 4 次後之飯後 1 小時血糖濃度；電針前飯後 2 小時：

電針刺激足三里和合谷穴前之飯後 2 小時血糖濃度；電針後飯後 2 小時：電針刺激

足三里和合谷穴 2 週 4 次後之飯後 2 小時血糖濃度。

## 第五章 討論

根據統計約有 30~60% 的第一型糖尿病病患併發胃輕癱，但第二型（非胰島素依賴）糖尿病病患也同樣會併發胃輕癱[70-72]。第一型糖尿病罹病超過十年並且併發周邊或自主神經病變者，胃排空延遲的危險率增加[71]，而第二型糖尿病病程長短與胃排空障礙無關[6]，但胃輕癱和糖尿病的致死率或致殘率無關。胃排空的延遲常被認為是糖尿病胃輕癱患者症狀產生的重要致病原因，特別是胃排空延遲造成噁心、嘔吐、提早飽食感和腹脹，但是胃輕癱症狀的嚴重度和胃排空異常的嚴重度相關性不高。一些研究發現糖尿病患者[4]、結締組織疾病如硬化症患者[73,74]和曾接受胃部手術患者[75]的胃輕癱的症狀的嚴重度與胃排空異常的嚴重度沒有相關的情況。一般認為加速胃的排空有利於胃輕癱為主要的療法，因此常用促進胃腸蠕動的藥物來治療胃輕癱，事實證明這些藥物只能改善胃輕癱症狀部分的效果，理由是胃排空異常的改善和消化不良症狀的改善，不總是呈現一致的相關[60,76,77]。又臨床上常用紅黴素的腹絞痛和腹瀉副作用來治療胃輕癱，因紅黴素是胃動素接受器刺激劑，可以促進腸胃運動，但其是否改善胃輕癱的效果有待確認[78]。

有研究顯示電針刺激狗的內關及足三里穴可以增加迷走神經活性，加速液體食物胃排空時間，增加胃近端及遠端部慢波規律性[9]。針灸可以促進大鼠的胃排空[65]，而促進胃排空作用可能和 Serotonergic pathway 有關[66]。針刺內關可以緩解胃輕癱噁心、嘔吐的症狀[64]。對於糖尿病胃輕癱胃律不整的人體試驗研究中，胃電圖記錄顯示，2 Hz 之單次 30 分鐘短時間電針刺激足三里可透過增加正常胃節律的比例和降低胃快頻，來促進調整胃電氣活性的規律性，電針刺激期間，血中的胰臟多肽濃度也會升高，但電針刺激前、中、後，血糖無明顯的變化[10]，但有研究認為胃電圖無法準確監測胃部完整的收縮情形[79]。電針刺激對腸胃道的作用是複雜的，隨著針刺穴位和電刺激頻率不同而有不同的作用。電針止痛研究發現，在高頻刺激下有較顯著的局部的、短暫的止痛作用；而低頻刺激 (1-4 Hz) 的作用持續長、非局部效果[80]，臨床通常須要幾次的刺激療程才能達到較好的效果[81]。故本研究採用低頻刺

激 2 Hz，同時針刺合谷穴和足三里穴，為期兩週共 4 次的電針刺激。根據我們所知，尚未有研究同時使用胃的排空測試和症狀評量表來進行針刺對於胃輕癱作療效評估，本研究使用閃爍攝影測量固體食物胃排空時間和胃輕癱主要症狀嚴重度指數監測電針治療糖尿病併發胃輕癱的效果。閃爍攝影測量胃排空為非侵襲性，被公認準確性高且簡易的檢測工具，而胃輕癱主要症狀嚴重程度指數用於評量穩定的糖尿病胃輕癱患者的症狀，兩星期內重複測量的一致性高[82,83]。本研究的結果顯示 2 週 4 次電針刺激兩側足三里和合谷後，糖尿病胃輕癱患者明顯加速其固體食物的胃排空，但電針刺激兩側足三里和合谷穴向外旁開 2 公分位置，則無法得到相同的效果。另外，2 週 4 次電針刺激兩側足三里和合谷穴也可以減少糖尿病胃輕癱症狀嚴重度指數，電針的這個作用可以持續到電針停止後兩週。本研究結果顯示 2 週 4 次電針刺激兩側足三里和合谷穴無法改變空腹血糖、飯後 1 小時和飯後 2 小時血糖濃度。有研究發現使用單次電針刺激對血糖無明顯的作用[10]。綜合以上，我們認為電針刺激兩側足三里和合谷穴有促進糖尿病併發胃輕癱患者胃固體排空的作用和改善胃輕癱症狀的嚴重度，至於電針與血糖的關係有必要做進一步的研究。

電針刺激除電流刺激期間病患會產生局部疼痛感和麻刺感覺外，並無明顯的不良副作用。相反的，藥物如 metoclopramide 可能會造成錐體外症候群、嗜睡、焦慮和高泌乳激素血症（hyperprolactinemia）等不良的作用[7]；Domperidone 可能造成高泌乳激素血症[84]；紅黴素常見的副作用有噁心、腹絞痛和腹瀉等，說明使用電針刺激來治療糖尿病併發胃輕癱是安全的。本研究的缺點是研究的個案數少只能算是一個前導性的研究（pilot study），需要更大的研究來確認療效。

## 第六章 結論

本研究結果顯示 2 週 4 次電針刺激兩側足三里和合谷穴對第二型糖尿病併發胃輕癱患者，有以下作用：

1. 可以加速其固體食物胃的排空。
2. 降低其胃輕癱主要症狀的嚴重度。
3. 對空腹血糖，飯後血糖無明顯的影響。

因此，推論電針刺激可以用來治療第二型糖尿病併發胃輕癱症，而電針刺激與血糖的關係有必要做進一步的探討。



## 參考文獻

1. 林昭庚: 中西醫病名對照大辭典. 北京, 人民衛生出版社, 2002.
2. Atkinson M, Hosking DJ: Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Clin Gastroenterol* 1983;12:633-650.
3. Feldman M, Schiller LR: Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983;98:378-384.
4. Horowitz M, Maddox AF, Wishart JM, Harding PE, Chatterton BE, Shearman DJ: Relationships between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med* 1991;18:229-234.
5. Keshavarian A, Iber FL, Vaeth J: Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1987;82:29-35.
6. Yang SS, Huang CK, Chen GH, Kao CH, Chang CS: Gastric emptying in non-insulin dependent diabetic patients. *Kaohsiung J Med Sci* 1996;12:311-316.
7. Albibi R, McCallum RW: Metoclopramide: pharmacology and clinical application. *Ann Intern Med* 1983;98:86-95.
8. Richards RD, Davenport K, McCallum RW: The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol* 1993;88:203-207.
9. Ouyang H, Yin J, Wang Z, Pasricha PJ, Chen JD: Electroacupuncture accelerates gastric emptying in association with changes in vagal activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G390-396.
10. Chang CS, Ko CW, Wu CY, Chen GH: Effect of electrical stimulation on acupuncture points in diabetic patients with gastric dysrhythmia: a pilot study. *Digestion* 2001;64:184-190.
11. 丁學屏主編: 糖尿病的中醫治療. 上海, 上海中醫藥大學出版社, 1998.



12. 呂仁和主編：糖尿病及其併發症中西醫診治學。北京，人民衛生出版社，1997.
13. 呂光榮主編：中醫內科証治學。北京，人民衛生出版社，2001.
14. 杜軍強：糖尿病中醫藥防治指南。北京，中國中醫藥出版社，2003.
15. 張伯臾主編：中醫內科學。台北，知音出版社，1988.
16. 張發榮主編：中西結合糖尿病治療學。北京，中國中醫藥出版社，1998.
17. Labo G, Bortolotti M, Vezzadini P, Bonora G, Bersani G: Interdigestive gastroduodenal motility and serum motilin levels in patients with idiopathic delay in gastric emptying. *Gastroenterology* 1986;90:20-26.
18. Achem-Karam SR, Funakoshi A, Vinik AI, Owyang C: Plasma motilin concentration and interdigestive migrating motor complex in diabetic gastroparesis: effect of metoclopramide. *Gastroenterology* 1985;88:492-499.
19. Edelbroek M, Horowitz M, Dent J, Sun WM, Malbert C, Smout A, Akkermans L: Effects of duodenal distention on fasting and postprandial antropyloroduodenal motility in humans. *Gastroenterology* 1994;106:583-592.
20. Lin HC, Doty JE, Reedy TJ, Meyer JH: Inhibition of gastric emptying by sodium oleate depends on length of intestine exposed to nutrient. *Am J Physiol* 1990;259:G1031-1036.
21. Lin HC, Doty JE, Reedy TJ, Meyer JH: Inhibition of gastric emptying by acids depends on pH, titratable acidity, and length of intestine exposed to acid. *Am J Physiol* 1990;259:G1025-1030.
22. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM, Akkermans LM, Chatterton BE, Shearman DJ: Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32:151-159.

23. Rundles RW: Diabetic neuropathy. General review of 125 cases. *Medicine* 1945;24:116-160.
24. Kassander P: Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabeticorum). *Ann Intern Med* 1954;48:797-812.
25. Wright RA, Clemente R, Wathen R: Diabetic gastroparesis: an abnormality of gastric emptying of solids. *Am J Med Sci* 1985;289:240-242.
26. Camilleri M, Malagelada JR, Brown ML, Becker G, Zinsmeister AR: Relation between antral motility and gastric emptying of solids and liquids in humans. *Am J Physiol* 1985;249:G580-585.
27. Urbain JLC, Vantrappen J, Janssens J, Van Cutsem E, Peeters T, De Roo M: Intravenous erythromycin dramatically accelerates gastric emptying in gastroparesis diabeticorum and normals and abolishes the emptying discrimination between solids and liquids. *J Nucl Med* 1990;31:1490-1493.
28. Mearin F, Camilleri M, Malagelada JR: Pyloric dysfunction in diabetics with recurrent nausea and vomiting. *Gastroenterology* 1986;90:1919-1925.
29. Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE, Dent J: Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:675-680.
30. Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Lindkvist B, Beckman KW: Hypoglycaemia increases the gastric emptying rate in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1993;10:660-663.
31. Sheiner HJ, Quinlan MF, Thompson IJ: Gastric motility and emptying in normal and post-vagotomy subjects. *Gut* 1980;21:753-759.
32. Read NW, Houghton LA: Physiology of gastric emptying and pathophysiology of gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:359-373.
33. Nimmo WS: Drugs, diseases and altered gastric emptying. *Clin*

- Pharmacokinet 1976;1:189-203.
34. Feldman M, Corbett DB, Ramsey EJ, Walsh JH, Richardson CT: Abnormal gastric function in longstanding, insulin-dependent diabetic patients. *Gastroenterology* 1979;77:12-17.
  35. Migdalis L, Thomaidis T, Chairopoulos C, Kalogeropoulou C, Charalabides J, Mantzara F: Changes of gastric emptying rate and gastrin levels are early indicators of autonomic neuropathy in type II diabetic patients. *Clin Auton Res* 2001;11:259-263.
  36. Tanaka T, VanKlompenberg LH, Sarr MG: Selective role of vagal and nonvagal innervation in initiation and coordination of gastric and small bowel patterns of interdigestive and postprandial motility. *J Gastrointest Surg* 2001;5:418-433.
  37. Schmid R, Schusdziarra V, Allescher HD, Bofilias I, Buttermann G, Classen M: Effect of motilin on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1991;14:65-68.
  38. Haga N, Mizumoto A, Satoh M, Mochiki E, Mizusawa F, Ohshima K, Itoh Z: Role of endogenous 5-hydroxytryptamine in the regulation of gastric contractions by motilin in dogs. *Am J Physiol* 1996;270:G20-28.
  39. Itoh Z, Mizumoto A, Iwanaga Y, Yoshida N, Torii K, Wakabayashi K: Involvement of 5-hydroxytryptamine 3 receptors in regulation of interdigestive gastric contractions by motilin in the dog. *Gastroenterology* 1991;100:901-908.
  40. Talley NJ, Verlinden M, Geenen DJ, Hogan RB, Riff D, McCallum RW, Mack RJ: Effects of a motilin receptor agonist (ABT-229) on upper gastrointestinal symptoms in type 1 diabetes mellitus: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2001;49:395-401.
  41. Talley NJ, Verlinden M, Snape W, Beker JA, Ducrotte P, Dettmer A, Brinkhoff H, Eaker E, Ohning G, Miner PB, Mathias JR, Fumagalli I,

- Staessen D, Mack RJ: Failure of a motilin receptor agonist (ABT-229) to relieve the symptoms of functional dyspepsia in patients with and without delayed gastric emptying: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1653-1661.
42. Schwartz TW: Pancreatic polypeptide: A hormone under vagal control. *Gastroenterology* 1983;85:1411-1425.
43. Hilsted J: Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy: cardiovascular, hormonal, and metabolic studies. *Diabetes* 1982;31:730-737.
44. Valenzuela JE: Effect of intestinal hormones and peptides on intragastric pressure in dogs. *Gastroenterology* 1976;71:766-769.
45. Mitsukawa T, Takemura J, Ohgo S, Mizuta M, Ii T, Kuribayashi T, Matsukura S: Gallbladder function and plasma cholecystokinin levels in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1990;85:981-985.
46. Fox S, Behar J: Pathogenesis of diabetic gastroparesis: a pharmacologic study. *Gastroenterology* 1980;78:757-763.
47. Schulze-Delrieu K: Drug therapy. Metoclopramide. *N Engl J Med* 1981;305:28-33.
48. Malagelada JR: Gastric emptying disorders. Clinical significance and treatment. *Drugs* 1982;24:353-359.
49. Koch KL, Stern RM, Stewart WR, Vasey MW: Gastric emptying and gastric myoelectrical activity in patients with diabetic gastroparesis: effect of long-term domperidone treatment. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1069-1075.
50. Horowitz M, Harding PE, Chatterton BE, Collins PJ, Shearman DJ: Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci* 1985;30:1-9.
51. Feldman M, Smith HJ: Effect of cisapride on gastric emptying of indigestible solids in patients with gastroparesis diabeticorum. A comparison with metoclopramide and placebo. *Gastroenterology*

- 1987;92:171-174.
52. Horowitz M, Maddox A, Harding PE, Maddern GJ, Chatterton BE, Wishart J, Shearman DJ: Effect of cisapride on gastric and esophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1987;92:1899-1907.
  53. Peeters T, Matthijs G, Depoortere I, Cachet T, Hoogmartens J, Vantrappen G: Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol* 1989;257:G470-474.
  54. Peeters TL, Muls E, Janssens J, Urbain JL, Bex M, Van Cutsem E, Depoortere I, De Roo M, Vantrappen G, Bouillon R: Effect of motilin on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992;102:97-101.
  55. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, Tack J, Urbain JL, De Roo M, Muls E, Bouillon R: Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med* 1990;322:1028-1031.
  56. Tanis AA, Baggen MG, Wiggers RH, Ouwendijk RJ: Side-effects of oral erythromycin for treatment of diabetic gastroparesis. *Lancet* 1993;342:1431.
  57. Gould RJ, Fioravanti C, Cook PG, Solomon HF: A model of gastric emptying in cats shows solid emptying is promoted by MK-329: a CCK antagonist. *J Nucl Med* 1990;31:1494-1499.
  58. Scarpignato C, Varga G, Corradi C: Effect of CCK and its antagonists on gastric emptying. *J Physiol Paris* 1993;87:291-300.
  59. Berstad A, Hausken T, Gilja OH, Thune N, Matre K, Odegaard S: Volume measurements of gastric antrum by 3-D ultrasonography and flow measurements through the pylorus by duplex technique. *Dig Dis Sci* 1994;39:97S-100S.
  60. Maes BD, Hiele MI, Geypens BJ, Rutgeerts PJ, Ghos YF, Vantrappen G: Pharmacological modulation of gastric emptying rate

- of solids as measured by the carbon labelled octanoic acid breath test: influence of erythromycin and propantheline. *Gut* 1994;35:333-337.
61. Horowitz M, Dent J: Disordered gastric emptying: mechanical basis, assessment and treatment. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1991;5:371-407.
  62. Urbain JL, Vekemans MC, Bouillon R, Van Cauteren J, Bex M, Mayeur SM, Van den Maegdenbergh V, Bataille G, Charkes ND, Malmud LS, et al.: Characterization of gastric antral motility disturbances in diabetes using a scintigraphic technique. *J Nucl Med* 1993;34:576-581.
  63. Chang CS, Chou JW, Wu CY, Chang YH, Ko CW, Chen GH: Atropine-induced gastric dysrhythmia is not normalized by electroacupuncture. *Dig Dis Sci* 2002;47:2466-2472.
  64. Koch KL, Bingaman S, Xu L, Stern RM, Muth E: Acute effects of acustimulation at Neiguan point on nausea and gastric myoelectrical activity in patients with chronic nausea. *Gastroenterology* 1997;112(suppl):A735.
  65. Tabosa A, Yamamura Y, Forno ER, Mello LE: A comparative study of the effects of electroacupuncture and moxibustion in the gastrointestinal motility of the rat. *Dig Dis Sci* 2004;49:602-610.
  66. Sugai GC, Freire Ade O, Tabosa A, Yamamura Y, Tufik S, Mello LE: Serotonin involvement in the electroacupuncture- and moxibustion-induced gastric emptying in rats. *Physiol Behav* 2004;82:855-861.
  67. Tatewaki M, Harris M, Uemura K, Ueno T, Hoshino E, Shiotani A, Pappas TN, Takahashi T: Dual effects of acupuncture on gastric motility in conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:R862-872.
  68. Zhuang LX, Chen CY, Guo YF: [Comparative study on treatment of diabetic gastroparesis by acupuncture and Western medicine].

- Zhongguo Zhen Jiu 2005;25:249-251.
69. Chen JY, Pan F, Xu JJ: [Effects of acupuncture on the gastric motivity in patients with functional dyspepsia]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2005;25:880-882.
  70. Kinsley BT, Gramm HF, Rolla AR: Diabetic gastroparesis: a review. *J Diabet Complications* 1991;5:207-217.
  71. Horowitz M, Edelbroek M, Fraser R, Maddox A, Wishart J: Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. Recent insights into prevalence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:673-684.
  72. Lyrenas EB, Olsson EH, Arvidsson UC, Orn TJ, Spjuth JH: Prevalence and determinants of solid and liquid gastric emptying in unstable type I diabetes. Relationship to postprandial blood glucose concentrations. *Diabetes Care* 1997;20:413-418.
  73. Horowitz M, Maddern GJ, Maddox A, Wishart J, Chatterton BE, Shearman DJ: Effects of cisapride on gastric and esophageal emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1987;93:311-315.
  74. Horowitz M, McNeil JD, Maddern GJ, Collins PJ, Shearman DJ: Abnormalities of gastric and esophageal emptying in polymyositis and dermatomyositis. *Gastroenterology* 1986;90:434-439.
  75. Mayer EA, Thomson JB, Jehn D, Reedy T, Elashoff J, Deveny C, Meyer JH: Gastric emptying and sieving of solid food and pancreatic and biliary secretions after solid meals in patients with nonresective ulcer surgery. *Gastroenterology* 1984;87:1264-1271.
  76. Horowitz M, Wishart JM, Jones KL, Hebbard GS: Gastric emptying in diabetes: an overview. *Diabet Med* 1996;13:S16-22.
  77. Stanghellini V, Tosetti C, Paternic inverted question mark A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N, Marengo M, Corinaldesi R: Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996;110:1036-1042.

78. Maganti K, Onyemere K, Jones MP: Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2003;98:259-263.
79. Sun WM, Smout A, Malbert C, Edelbroek MA, Jones K, Dent J, Horowitz M: Relationship between surface electrogastrography and antropyloric pressures. *Am J Physiol* 1995;268:G424-430.
80. Lu GW: Characteristics of afferent fiber innervation on acupuncture point Zusanli. *Am J Physiol* 1983;245:R606-612.
81. Dundee JW, Ghaly RG, Bill KM, Chestnutt WN, Fitzpatrick KT, Lynas AG: Effect of stimulation of the P6 antiemetic point on postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1989;63:612-618.
82. Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, Tack J: Development and validation of a patient-assessed gastroparesis symptom severity measure: the Gastroparesis Cardinal Symptom Index. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:141-150.
83. Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, Tack J: Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms. *Qual Life Res* 2004;13:833-844.
84. Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS: Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic. *Drugs* 1982;24:360-400.



## Effects of Electroacupuncture in Diabetic Patients with Gastroparesis

Gastroparesis is a common sequelae of diabetes mellitus. The symptoms of diabetic gastroparesis may significantly impair a patient's quality of life. Few prokinetic agents are available to treat diabetic gastroparesis. Prominent adverse effects of these agents had been observed on long-term therapy that may preclude their use. Acupuncture has been used to treat GI symptoms in Oriental countries for many centuries. Recently, electroacupuncture (EA) has been reported to produce an excitatory effect on gastrointestinal motility. In this study we aimed at evaluating the effect of EA in diabetic patients with gastroparesis. We collected 21 patients with type 2 diabetes with a  $\geq$  3-month history of gastroparesis symptoms. Patients are then randomized to one of the two treatment arms. Arm I: 11 patients received EA stimulation on acupoints St-36 (Zusanli) and Li-4 (Hegu). Electrical stimulation using 2-Hz pulses with a 10mA direct current was delivered for 30 min each session. Arm II: 10 subjected to EA stimulation on non-acupoints around St-36 and Li-4 with the same electrical pulse and amplitude. They all underwent 2 treatment sessions per week for 2 wk. Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI) and solid-phase gastric half emptying time ( $T_{1/2}$ ) were measured on baseline and after EA to evaluate the effectiveness of EA.

Fasting blood sugar, 1h, and 2h postprandial glucose levels were also monitored. Results: The gastric emptying half-time decreased and the upper gastrointestinal symptoms score improved significantly after 2 wk of treatment with EA in the treatment arm. Sustained improvement in dyspeptic symptoms was observed at the 2-week follow-up later after EA treatment. There were no significant changes in fasting and postprandial blood sugar levels in both the treatment and control arms.

Conclusion: The treatment regimen with 4 sessions of EA stimulation seems to be able to accelerate gastric emptying and to improve symptoms of gastroparesis in diabetic patients with gastroparesis. Further studies are necessary to investigate the role of EA treatment on diabetic gastroparesis.

**Keywords:** Electroacupuncture; Diabetic gastroparesis; Gastroparesis cardinal symptom index; Solid gastric emptying time; Blood sugar

附件：中國醫藥大學附設醫院人體試驗委員會人體試驗計劃同意書



中國醫藥大學附設醫院

CHINA MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

台灣省台中市北區育德路 2 號

No.2 Yuh Der Road Taichung Taiwan R.O.C.

TEL:(04)22052121

人體試驗委員會人體試驗計劃同意書

Tel: 886-4-22052121 ext: 4003 Fax: 886-4-2208-2385

中國醫藥大學附設醫院 台中市北區育德路 2 號

中國醫藥大學附設醫院急診部王中邦醫師所提臨床試驗「電針刺激對於糖尿病併發胃輕癱療效評估」之研究案已獲同意。

本院編號：DMR94-IRB-69

中國醫藥大學附設醫院人體試驗委員會已審查通過上述為期十二個月的研究案。

計劃有效期限到 2006 年 08 月 28 日為止。在有效期屆滿之前，研究計劃主持人應向人體試驗委員會報告研究計劃的進行狀況。若屆時尚未完成，應重新申請。

該計劃任何部分若欲更改，需向人體試驗委員會重新提出申請。計劃主持人對受試者任何具有危險而且未能預期之問題，例如：對藥物、放射性元素或對醫療器材產生不良反應等，需立即向人體試驗委員會主任委員提出書面報告。



主任委員 傅茂祖

中華民國九十四年八月二十九日



## 謝辭

碩士論文順利完成，首先感謝辛苦栽培我的父母。在中西醫結合醫學研究所的兩年期間內，感謝所內多位教授和台中榮民總醫院許惠恒主任及張繼森醫師提供寶貴的建議，使我克服遇到的許多困難，讓本臨床試驗得以順利進行和完成。

特別感謝指導教授謝慶良老師，指導我實驗設計及嚴謹、紮實、明確的研究方向，並於研究過程中予以鼓勵，和悉心地修正論文的內容，謹獻上最誠摯的感謝。

其次感謝口試委員唐娜櫻教授和劉青山教授，在百忙之中，抽空細心地審閱論文，並給予精闢的意見與見解，使本論文內容更完善。

謝謝中國醫藥大學附設醫院醫學研究部 (計劃編號：DMR-95-047) 提供研究經費的協助，始能完成本研究和論文。

最重要的是感謝我的妻子，你總是全力支持我、愛我、陪伴我，把無盡的家庭事務攬在手裡，如果沒有你的鼓勵、信任和寬容，我不可能毫無牽掛地、義無反顧地工作、進修學習和完成學業。