

·论著·

L-薄荷醇制剂在上消化道内镜检查中抑制胃蠕动的有效性和影响因素研究

李文燕¹ 孟凡冬¹ 张澍田¹ 智发朝² 李兆申³ 薛战雄⁴ 和水祥⁵ 陈巍峰⁶
陈崇暄⁷ 邢象斌⁸ 姚晨⁹ 吴咏冬¹

¹首都医科大学附属北京友谊医院消化内科 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 北京 100050; ²南方医科大学南方医院消化内科, 广州 510515; ³海军军医大学第一附属医院消化内科, 上海 200433; ⁴温州医科大学附属第二医院消化内科, 温州 325088; ⁵西安交通大学第一附属医院消化内科, 西安 710061; ⁶复旦大学附属中山医院内镜中心, 上海 200032; ⁷上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科, 上海 200120; ⁸中山大学附属第一医院消化内科, 广州 510062; ⁹北京大学第一医院医学统计室, 北京 100034

通信作者: 吴咏冬, Email: wuyongdong2018@sina.com

【摘要】 目的 评价L-薄荷醇制剂(NPO-11)在上消化道内镜检查中单次喷洒抑制胃蠕动的有效性和相关影响因素。**方法** 采用多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照试验方法,将符合条件的患者按区组随机方法分为两组,在上消化道内镜检查中分别局部喷洒NPO-11(含有效成分L-薄荷醇160 mg)或安慰剂20 mL。记录评估给药前、给药后2 min、内镜检查结束时的胃蠕动情况,由术者评估操作难易程度,并分析NPO-11抑制胃蠕动有效性的影响因素。**结果** 5家研究中心共入组220例患者。NPO-11组共109例,安慰剂组111例,两组基线资料相似,具有可比性。试验药物给药后2 min及内镜检查结束时两个时间点蠕动分级均为1级的受试者比例,NPO-11组为40.37%(44/109),安慰剂组为16.22%(18/111),差异具有统计学意义($\chi^2=15.93, P<0.001$),在上述两个时间点,与安慰剂组相比,NPO-11组较弱蠕动(1级和2级)的比例分别为67.89%(74/109)、79.82%(87/109),比安慰剂组46.85%(52/111)、48.65%(54/111)更高;亚组分析显示NPO-11对胃蠕动的抑制效果在幽门螺杆菌抗体阳性组更显著。**结论** 在上消化道内镜检查中,NPO-11局部喷洒可有效抑制胃蠕动,其效果在幽门螺杆菌抗体阳性组更显著。其安全性较好,未见明显不良反应。操作者评估胃镜操作较容易。

【关键词】 胃镜检查; 胃蠕动; L-薄荷醇

Effects of L-menthol on suppression of gastric peristalsis during upper gastrointestinal endoscopy and the influencing factors

Li Wenyan¹, Meng Fandong¹, Zhang Shutian¹, Zhi Fachao², Li Zhaoshen³, Xue Zhanxiong⁴, He Shuixiang⁵, Chen Weifeng⁶, Chen Yingxuan⁷, Xing Xiangbin⁸, Yao Chen⁹, Wu Yongdong¹

¹Department of Gastroenterology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University; National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Beijing 100050, China; ²Department of Gastroenterology, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; ³Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China; ⁴Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325088, China; ⁵Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; ⁶Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China;

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210615-00268

收稿日期 2021-06-15 本文编辑 许文立 唐涌进

引用本文: 李文燕, 孟凡冬, 张澍田, 等. L-薄荷醇制剂在上消化道内镜检查中抑制胃蠕动的有效性和影响因素研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(4): 301-306. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210615-00268.



⁷Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200120, China; ⁸Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510062, China; ⁹Department of Medical Statistics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Wu Yongdong, Email: wuyongdong2018@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of single spray of L-menthol (NPO-11) on suppressing gastric peristalsis during upper gastrointestinal endoscopy and the influencing factor. **Methods** This study was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-parallel controlled study. The eligible patients were randomly divided into two groups by randomized blocks. Patients received local spray of either NPO-11 (160 mg L-menthol) or placebo 20 mL during upper gastrointestinal endoscopy. The gastric peristalsis was recorded and evaluated before, 2 minutes after and at the end of endoscopy. The complexity of the procedure was evaluated by the researchers. The influencing factors for antiperistaltic effect of NPO-11 were analyzed. **Results** A total of 220 patients were enrolled from five research centers. There were 109 cases in the NPO-11 group and 111 cases in the placebo group. The baseline data of the two groups were similar and comparable. The proportion of patients with grade 1 peristalsis at 2 minutes after the treatment and at the end of endoscopy was significantly higher in the NPO-11 group than that in the placebo group [40.37% (44/109) VS 16.22% (18/111), $\chi^2=15.93$, $P<0.001$]. Compared with the placebo group, the proportions of weak peristalsis (grade 1 and 2) were higher in the NPO-11 group at 2 minutes after the treatment [67.89% (74/109) VS 46.85% (52/111)] and at the end of endoscopy [79.82% (87/109) VS 48.65% (54/111)]. Subgroup analysis showed that the inhibitory effect of NPO-11 on gastric peristalsis was more significant in *Helicobacter pylori* antibody positive group. **Conclusion** Local spray of NPO-11 can effectively inhibit gastric peristalsis during upper gastrointestinal endoscopy, and its effect is more significant in *Helicobacter pylori* antibody positive group. It could be recommended for no obvious adverse reactions, its safety, and the convenient procedure.

【Key words】 Gostrosocopy; Gastric peristalsis; L-menthol

上消化道内镜检查过程中,过度胃蠕动对诊断和治疗有一定影响。临床上,多采用注射具有平滑肌松弛作用的抗胆碱能药物,如丁溴东莨菪碱、胰高血糖素作为术前处置。但这些药物在严重心脏病、青光眼及前列腺肥大等患者中不适合使用,临床应用受到一定限制^[1-3]。L-薄荷醇制剂(NPO-11)其主要成分为L-薄荷醇,可抑制胃肠道平滑肌细胞上的钙离子通道,从而抑制胃蠕动,该药可通过内镜活检孔道局部喷洒,无需注射给药,使用较为方便。本研究的目的,是对接受上消化道内镜检查的受试者单次胃内给与NPO-11或安慰剂,评价NPO-11抑制胃蠕动的效果和影响因素。

资料与方法

一、研究对象

自2017年8月—2018年8月,在我国5个临床研究中心招募拟行胃镜检查的受试者。纳入标准:(1)年龄18~80岁,性别不限;(2)对上消化道疾病或疑似上消化道疾病,需要使用直径9 mm或以上的胃镜进行检查者;(3)自签署知情同意书至给药后随访结束,女性患者同意采取适当避孕措施。排除标准:(1)既往有上消化道手术史者;(2)有明显

胃部狭窄或畸形、影响蠕动观察者;(3)有上消化道出血、需要进行止血处理者;(4)患有反流性食管炎者(按洛杉矶分级定义为:B,C或D级);(5)患有活动性胃溃疡或活动性十二指肠溃疡者(A1或A2期);(6)正在接受肿瘤放疗或化疗;(7)心功能低下者(NYHA心功能分级:Ⅲ级及以上);(8)对L-薄荷醇、薄荷油的成分有休克、过敏反应或过敏史者。

二、研究方法

本试验为一项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的Ⅲ期临床试验(Clinicaltrials.gov注册号:NCT03263910)。研究遵循赫尔辛基宣言和药物临床试验质量管理规范,获得所有中心伦理委员会批准(主要研究单位首都医科大学附属北京友谊医院的伦理批件:2017-P1-药016-02)。

本试验在我国5家临床试验承担单位实施,以1:1的比例将220例受试者随机分为NPO-11组及安慰剂组。在预定的胃镜检查前28 d内进行试验规定的筛选检查。对初步符合入选标准的受试者,在导入胃镜后,试验药物给药前进行最终资格确认。对于最终确认符合入选标准的受试者给予编号后的试验药物。

NPO-11(日本制药株式会社)含L-薄荷醇0.8%

(160 mg), 安慰剂不含 L-薄荷醇, 两者均通过胃镜活检孔道, 沿幽门胃窦部单次给药 20 mL, 从给药开始到给药结束大约为 10 s。自胃镜插入至拔出胃镜, 研究者进行连续录像, 并分别在试验药物给药前、给药后 2 min 以及胃镜检查结束时 3 个时间点固定胃镜进行录像(45 s 以上), 录像时胃镜镜头视野覆盖整个幽门环以及接近胃角附近的区域。研究者胃镜下确认受试者的上消化道疾病和异常表现。在试验药物给药后(8±3)d 对受试者实施给药后随访, 以进行安全性评价。

本试验采用区组随机法进行随机, 对研究者和评估者设盲。NPO-11 与安慰剂的外观(透明度、颜色、泡沫)一致, 但是, 由于 L-薄荷醇的特殊气味, 为了保证试验药物的不可识别性, 预先使用薄荷油对胃镜检查室及洗消间进行熏香处理, 主要研究者、研究者以及进入内镜检查室的其他人员需佩戴手套及薄荷味的口罩, 以保证他们在无法区分 NPO-11 及安慰剂的情况下进行试验药物给药。

为了保证蠕动评价的客观性, 本试验设置内镜视频评价委员会作为第三方评价机构。内镜视频评价委员会委员按照表 1 所示的方法分别在试验药物给药前、给药后 2 min、内镜检查结束时进行评价。

三、疗效评估

主要评价指标: 试验药物给药后 2 min 且在内镜检查结束时蠕动分级为 1 级的受试者比例。

次要评价指标:

(1) 蠕动分级的变化: 将蠕动分级按评价时间点、给药组计算蠕动分级级别的频度分布, 进行两组间各评价时间点的比较。

(2) 胃内观察的难易程度由胃镜检查实施者评价, 分为非常容易、容易、较困难、困难这 4 级。按给药组计算胃内观察难易程度的频度分布, 对“非常容易”及“容易”的受试者比例进行比较。

(3) 亚组分析: 主要评价指标进一步根据患者年龄(<65 岁比≥65 岁)、性别、抗幽门螺杆菌 IgG 抗体水平(<10 U/mL 比≥10 U/mL)、胃蛋白酶原测试

结果(阴性比阳性)以及既往内镜检查次数(0 次比≥1 次)进行分层分析。胃蛋白酶原测试结果基于血清胃蛋白酶原浓度(胃蛋白酶原 I ≤70 ng/mL 且胃蛋白酶原 I/胃蛋白酶原 II 比值<3.0 为阳性, 其他值为阴性)。

四、安全性评价

研究者通过患者主诉、体格检查、实验室检查等资料判断和记录研究期间的不良事件, 并评估与药物的相关性。

五、统计分析

基线资料采用全分析集人群进行统计; 有效性在随机入组、接受至少一部分研究药物且完成主要疗效评估的受试者中进行分析。耐受性和安全性在安全性人群中进行分析。基线资料比较计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验; 计数资料采用卡方检验。采用 McNemar 检验比较试验组和对照组给药前与给药后不同时间点的蠕动分级为 1 级的受试者比例; 蠕动分级的变化采用 Wilcoxon 秩和检验进行两组间各评价时间点的比较; 胃内观察的难易程度为“非常容易”及“容易”的受试者比例频度分布采用 Fisher 确切概率法或卡方检验进行比较。数据统计采用 SAS 9.4 完成。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、病例资料

取得书面知情同意, 接受筛选检查的受试者共计 254 例, 其中 34 例筛选失败, 入组并接受试验药物给药病例数共计 220 例。其中, NPO-11 组 109 例、安慰剂组 111 例。受试者基线资料比较见表 2。给药后终止试验的受试者, NPO-11 组为 4 例、安慰剂组为 2 例; 完成试验的受试者中, NPO-11 组为 105 例、安慰剂组为 109 例。

二、有效性评价情况

采用全分析集(full analysis set, FAS)进行主要评价指标分析。NPO-11 组中试验药物给药后

表 1 胃蠕动分级^[4]

等级	蠕动运动
1	无蠕动: 无蠕动或观察到幽门环的轻微闭合运动, 但收缩不强烈
2	轻微蠕动: 圆形蠕动波在幽门窦处形成, 但还没有到达幽门环就消失, 或者在幽门环前出现短暂的圆形闭合
3	中度蠕动: 形成明显的蠕动波并到达幽门环
4	强烈蠕动: 形成深且明显的蠕动波并强烈地挤压幽门窦
5	非常强烈的蠕动: 更深更明显的蠕动波强烈地挤压从末端到胃角的管腔, 全部的幽门窦都在强烈收缩

表2 不同给药组拟行胃镜检查者基线资料比较

项目	NPO-11 组 (n=109)	安慰剂组 (n=111)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	51.64±12.84	51.44±13.67	0.945
年龄[例(%)]			0.661
<65 岁	92(84.40)	96(86.49)	
≥65 岁	17(15.60)	15(13.51)	
性别[例(%)]			0.179
女	58(53.21)	49(44.14)	
男	51(46.79)	62(55.86)	
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.44±3.00	23.38±2.46	0.867
既往内镜检查史[例(%)]			0.660
无	55(50.46)	57(51.35)	
1~2 次	42(38.53)	33(29.73)	
≥3 次	12(11.01)	21(18.92)	
抗幽门螺旋杆菌抗体[例(%)]			0.265
<10 U/mL	72(66.06)	81(72.97)	
≥10 U/mL	37(33.94)	30(27.03)	
胃蛋白酶原[例(%)]			0.790
阴性	97(89.00)	100(90.09)	
阳性	12(11.00)	11(9.91)	
胃镜检查主要诊断[例(%)]			0.774
胃炎	90(82.6)	87(78.4)	0.434
胃息肉	10(9.17)	8(7.21)	0.595
EMR 或 ESD 术后瘢痕	1(0.92)	0	0.312
反流性食管炎	8(7.34)	16(14.41)	0.092

注: BMI 指体重指数; EMR 指内镜黏膜切除术; ESD 指内镜黏膜下剥离术; NPO-11 指 L-薄荷醇制剂

2 min 及内镜检查结束时的两个时间点蠕动分级均为 1 级的受试者占比为 40.37%(44/109), 安慰剂组为 16.22%(18/111 例), NPO-11 组明显高于安慰剂组, 差异有统计学意义($P<0.001$), 两组率差的 95%CI 为 12.67%~35.63%。

两组不同给药时间点胃内蠕动分级的比较见表 3, NPO-11 组有更高比例的受试者为较弱的蠕动(1 级和 2 级), 给药后 2 min 以及内镜检查结束时较弱蠕动发生率 NPO-11 组和安慰剂组分别为 67.89%(74/109)、46.85%(52/111)、79.82%(87/109)、48.65%(54/111)。试验药物给药后 2 min 以及内镜检查结束时蠕动分级为 1 级的受试者比例在 NPO-11 组中增加, 而在安慰剂组中减少。

两组胃内观察难易程度的比较显示, NPO-11 组中胃内观察难易程度为“非常容易”和“容易”的受试者比例为 88.07%(97/109), 安慰剂组为 79.28%(88/111), 两组差异无统计学意义($P=0.078$)。

表3 两组不同给药时间胃内蠕动分级的比较[例(%)]

给药时间	蠕动 分级	NPO-11 组 (n=109)	安慰剂组 (n=111)	P 值
给药前	1 级	42(38.53)	36(32.43)	0.504
	2 级	26(23.85)	28(25.23)	
	3 级	27(24.77)	36(32.43)	
	4 级	14(12.84)	11(9.91)	
	5 级	0	0	
给药后 2 min	1 级	57(52.29)	28(25.23)	<0.001
	2 级	17(15.60)	24(21.62)	
	3 级	26(23.85)	44(39.64)	
	4 级	9(8.26)	15(13.51)	
	5 级	0	0	
检查结束时	1 级	67(61.47)	27(24.55)	<0.001
	2 级	20(18.35)	27(24.55)	
	3 级	17(15.60)	40(36.36)	
	4 级	5(4.59)	16(14.55)	
	5 级	0	0	

注: NPO-11 指 L-薄荷醇制剂

在 NPO-11 组中进一步进行亚组分析显示, 给药后 2 min 和内镜检查结束时蠕动分级为 1 级的受试者在幽门螺旋杆菌抗体阳性组中更高(21/37, 95%CI: 40.79~72.72, $P<0.001$)。但是在不同年龄、性别、胃蛋白酶原检查结果以及受试者既往是否接受胃镜检查中, 差异均无统计学意义, 详见表 4。

表4 不同项目中试验药物给药后 2 min 且内镜检查结束时蠕动分级为 1 级者占 L-薄荷醇制剂组比例的比较

项目	例	% (95%CI)	P 值
年龄			0.093
<65 岁	34	36.96 (27.09~46.82)	
≥65 岁	10	58.82 (35.43~82.22)	
性别			0.184
男	20	34.48 (22.25~46.72)	
女	24	47.06 (33.36~60.76)	
抗幽门螺旋杆菌抗体			0.013
<10 U/mL	23	31.94 (21.17~42.71)	
≥10 U/mL	21	56.76 (40.79~72.72)	
胃蛋白酶原			0.473
阴性	38	39.18 (29.46~48.89)	
阳性	6	50.00 (21.71~78.29)	
既往内镜检查史			0.756
无	23	41.82 (28.78~54.85)	
≥1 次	21	38.89 (25.89~51.89)	

三、安全性

本试验中 NPO-11 组的不良事件和不良反应的发生率分别为 11.93%(13/109) 和 2.75%(3/109)。安慰剂组分别为 17.12%(19/111) 和 6.31%(7/111),

两组间不良反应的程度未见显著差异($P=0.333$)。NPO-11 组中发生的不良事件包括呼吸道感染和尿路感染 4 例,白细胞升高 1 例,尿蛋白阳性、尿潜血阳性等 6 例,腹泻 1 例,心悸 1 例。NPO-11 组中发生的不良反应包括腹泻、发热、白细胞计数升高各 1 例(0.92%),安慰剂组中腹泻 3 例(2.70%)、尿潜血阳性 2 例(1.80%)、腹痛、血肌酸磷酸激酶升高各 1 例(0.90%)。关于不良反应的程度,除安慰剂组中腹泻和血肌酸磷酸激酶升高为中度外,其他的不良反应均为轻度。

讨 论

目前胃镜检查中使用的胃蠕动抑制剂,如丁溴东莨菪碱和胰高血糖素有一定禁忌证。随着人口老龄化,接受内镜检查的患者中高龄者增多,因心脏病、前列腺肥大和糖尿病等伴随的基础疾病或合并症,丁溴东莨菪碱和胰高血糖素的使用受到一定限制。L-薄荷醇一直以来被广泛用于食品和化妆品的添加剂。在以往的动物试验和人的结肠试验中^[5],已证明 L-薄荷醇可抑制胃肠道平滑肌的收缩,其机制为 L-薄荷醇可以与胃肠道平滑肌细胞膜上的 L 型电压依赖性钙通道结合,阻止钙离子流入细胞,从而促进平滑肌的松弛^[4,6]。在日本,薄荷油在临床上被部分医疗机构制成院内制剂,用于抑制胃蠕动,且未发现明显的不良反应。然而,这种院内制剂薄荷油是一种白色、混浊的不稳定溶液。NPO-11 在原有药剂的基础上进行了改进,澄清度高、化学性质稳定、安全且不需要注射给药,使用更方便。有研究报道,除了上消化道内镜检查以外,NPO-11 也可用于内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)等内镜治疗^[7]。近些年,也有研究探索 NPO-11 在下消化道内镜检查中的应用^[8]。

本研究表明,与安慰剂相比,NPO-11 其主要成份为 L-薄荷醇,在内镜检查前局部喷洒可显著抑制胃蠕动(40.37%),与以往研究中报道的研究结果相似(35%~50%)^[4,7,9]。尽管 NPO-11 局部喷洒可以减少胃内蠕动,但是,胃镜检查者对胃内观察的容易程度并无显著差异,考虑可能是因为本研究为常规胃镜检查,且由经验丰富的内镜医生操作。未来需要进一步评价 NPO-11 局部喷洒在更为复杂的内镜

操作如放大内镜中,是否可以提高胃内观察的容易程度。

既往很少有研究评估 L-薄荷醇抑制胃蠕动有效性的影响因素。本研究亚组分析显示,给药后和内镜检查结束时无蠕动的受试者比例(1 级)在幽门螺杆菌抗体阳性组中更高,但是在不同年龄、性别、胃蛋白酶原检测结果以及受试者既往是否接受过内镜检查中,均无统计学差异。Hiki 等^[10]报道,在抗幽门螺杆菌 IgG 抗体水平升高或胃蛋白酶原阳性的受试者中,在胃黏膜上喷洒 L-薄荷醇更为有效。在我们的研究中也发现类似发现。然而,在胃蛋白酶原检测中并无类似结果。这些差别可能与试验纳入的患者分布偏倚有关。本研究中,尽管胃蛋白酶原阳性组患者给药后和内镜检查结束时无蠕动的受试者(1 级)比例更高,但是,胃蛋白酶原阳性的受试者例数较少,未达到统计学差异。推测引起这些现象的原因可能是因为 L-薄荷醇可通过阻止钙离子进入胃肠道平滑肌细胞来局部放松平滑肌^[11-12],而幽门螺杆菌在胃黏膜上定植后可能引起一系列炎症反应^[13],由幽门螺杆菌引起的黏膜变化,如胃黏膜萎缩,可能会促进 L-薄荷醇局部渗透进入胃肠道平滑肌中。

在药物的安全性方面,NPO-11 的不良反应与安慰剂相似,无显著差异。另外,由于该药可通过内镜活检孔道局部喷洒,无需肌肉或静脉注射,医务人员镜下判断有必要时可随时给药,相对减轻了医务人员的负担,使用更方便、安全。

本研究也存在一定局限性。该研究未能确定蠕动抑制是否有助于改善对早期胃癌和其他微小病变的发现率。本研究中,仅 NPO-11 组中有一名受试者活检病理诊断为早期胃癌。尽管术前给与解痉剂有助于提高观察视野的稳定性,但是,目前尚无研究评价观察视野的稳定性与胃早癌检出率和其他微小病变检出率的关系。也有专家认为,对于胃蠕动强烈的患者,可以使用解痉剂以提高视野的稳定性^[14]。因此,今后需要进一步评价蠕动抑制剂在胃镜筛查中能否提高病变的检出率。

总之,在上消化道内镜检查中,NPO-11 局部喷洒可以有效抑制胃蠕动且无明显不良反应。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李文燕、孟凡冬:数据采集、论文撰写;智发朝、李兆申、薛战雄、和水祥、陈巍峰、陈紫暄、邢象斌:数据采集、质量监督;姚晨:数据分析及解释、技术支持 张澍田、吴咏冬:研究设计、论文审阅

参 考 文 献

- [1] Chiu P, Uedo N, Singh R, et al. An Asian consensus on standards of diagnostic upper endoscopy for neoplasia[J]. Gut, 2019, 68(2):186-197. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317111.
- [2] Hashimoto T, Adachi K, Ishimura N, et al. Safety and efficacy of glucagon as a premedication for upper gastrointestinal endoscopy--a comparative study with butyl scopolamine bromide[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16(1): 111-118. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01148.x.
- [3] Katoh K, Nomura M, Iga A, et al. Comparison of gastric peristalsis inhibition by scopolamine butylbromide and glucagon: evaluation by electrogastrography and analysis of heart rate variability[J]. J Gastroenterol, 2003, 38(7):629-635. DOI: 10.1007/s00535-003-1114-y.
- [4] Hiki N, Kaminishi M, Yasuda K, et al. Antiperistaltic effect and safety of L-menthol sprayed on the gastric mucosa for upper GI endoscopy: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Gastrointest Endosc, 2011, 73(5): 932-941. DOI: 10.1016/j.gie.2010.12.013.
- [5] Imagawa A, Hata H, Nakatsu M, et al. Peppermint oil solution is useful as an antispasmodic drug for esophagogastroduodenoscopy, especially for elderly patients [J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(9): 2379-2384. DOI: 10.1007/s10620-012-2194-4.
- [6] Hiki N, Kurosaka H, Tatsutomi Y, et al. Peppermint oil reduces gastric spasm during upper endoscopy: a randomized, double-blind, double-dummy controlled trial[J]. Gastrointest Endosc, 2003, 57(4):475-482. DOI: 10.1067/mge.2003.156.
- [7] Fujishiro M, Kaminishi M, Hiki N, et al. Efficacy of spraying l-menthol solution during endoscopic treatment of early gastric cancer: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Gastroenterol, 2014, 49(3): 446-454. DOI: 10.1007/s00535-013-0856-4.
- [8] Shah I, Baffy NJ, Horsley-Silva JL, et al. Peppermint oil to improve visualization in screening colonoscopy: a randomized controlled clinical trial[J]. Gastroenterology Res, 2019, 12(3): 141-147. DOI: 10.14740/gr1180.
- [9] Hiki N, Kaminishi M, Yasuda K, et al. Multicenter phase II randomized study evaluating dose-response of antiperistaltic effect of L-menthol sprayed onto the gastric mucosa for upper gastrointestinal endoscopy[J]. Dig Endosc, 2012, 24(2):79-86. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2011.01163.x.
- [10] Hiki N, Kaminishi M, Tanabe S, et al. An open-label, single-arm study assessing the efficacy and safety of L-menthol sprayed onto the gastric mucosa during upper gastrointestinal endoscopy[J]. J Gastroenterol, 2011, 46(7): 873-882. DOI: 10.1007/s00535-011-0395-9.
- [11] Hawthorn M, Ferrante J, Luchowski E, et al. The actions of peppermint oil and menthol on calcium channel dependent processes in intestinal, neuronal and cardiac preparations[J]. Aliment Pharmacol Ther, 1988, 2(2):101-118. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1988.tb00677.x.
- [12] Hills JM, Aaronson PI. The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. An analysis using patch clamp electrophysiology and isolated tissue pharmacology in rabbit and guinea pig[J]. Gastroenterology, 1991, 101(1):55-65. DOI: 10.1016/0016-5085(91)90459-x.
- [13] Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer[J]. Int J Cancer, 2004, 109(1):138-143. DOI: 10.1002/ijc.11680.
- [14] 八尾建史,上堂文也,鎌田智有,等. 早期胃癌の内視鏡診断ガイドライン[J]. 日本消化器内視鏡学会雑誌, 2019, 61(6): 1283-1319.

• 读者 • 作者 • 编者 •

发表学术论文“五不准”

1. 不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。
2. 不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。
3. 不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。
4. 不准提供虚假同行评审人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评审人,应确保所提供的评审人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评审环节的任何弄虚作假行为。
5. 不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

本“五不准”中所述“第三方”指除作者和期刊以外的任何机构和个人;“论文代写”指论文署名作者未亲自完成论文撰写而由他人代理的行为;“论文代投”指论文署名作者未亲自完成提交论文、回应评审意见等全过程而由他人代理的行为。