

胃肠激素与糖尿病结肠功能紊乱

孔维, 孙侃

孔维, 孙侃, 新疆石河子大学医学院一附院消化内分泌科
新疆石河子市 832008
通讯作者: 孙侃, 832008, 硕士研究生导师, 石河子大学第一附
属医院消化内分泌科. Kongwei2003@163.com
电话: 0993-2394139
收稿日期: 2005-11-30 接受日期: 2005-12-31

摘要

糖尿病结肠功能紊乱是糖尿病常见的慢性并发症, 其发病机制尚不明确, 可能与高血糖自主神经病变、胃肠激素、平滑肌变性及代谢异常等因素有关. 其中, 在糖尿病结肠功能紊乱中起主要作用的胃肠激素是血管活性肠肽(VIP)、生长抑素(SS)、胃动素(MTL)、P物质(SP)等. 本文对此作一综述.

关键词: 糖尿病; 糖尿病结肠功能紊乱; 胃肠激素

孔维, 孙侃. 胃肠激素与糖尿病结肠功能紊乱. 世界华人消化杂志 2006;14(5):519-521
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/519.asp>

0 引言

糖尿病结肠功能紊乱是糖尿病(diabetes mellitus, DM)常见的慢性并发症, 发病率约45%^[1], 便秘和腹泻为常见症状. 但时至今日糖尿病结肠功能紊乱的发病机制尚不明确, 可能与高血糖、自主神经病变、胃肠激素、平滑肌变性及代谢异常等因素有关. 近年来研究表明, 胃肠激素在糖尿病结肠功能紊乱的发生、发展中起着重要作用, 胃肠激素是调节胃肠运动的重要因素^[2]. 我们就几种主要激素与糖尿病结肠功能紊乱的关系作一综述.

1 血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP)

1.1 VIP与结肠动力 又名舒血管肠肽, 1970年由 Said^[3]首次从猪小肠中分离纯化得到, 属胰升糖素-促胰液素家族, 是由28个氨基酸组成的重要脑肠肽激素. 主要分布于中枢神经系统和胃肠道黏膜及肠壁神经丛, 整个胃肠道中均有分布.

VIP是非肾上腺素能非胆碱能抑制性神经递质, 对胃肠动力起抑制性调节作用, 使结肠运

动减弱. 他与胃肠运动主要抑制性介质之一的NO关系密切, 能促进NO合成引起环行肌舒张, NO则能使VIP释放易化. VIP可减慢胃排空, 参与结肠扩张和疼痛刺激引起的胃的反射性松弛^[4]. 免疫组化研究证明, 特发性慢性便秘患者结肠存在VIP神经元减少或缺失.

1.2 VIP与糖尿病结肠运动紊乱

1.2.1 VIP在血液中的变化 糖尿病结肠运动紊乱主要表现为结肠张力低下或无张力, 运动缓慢, 排空延迟, 胃结肠反射消失. 国内林琳 *et al*^[5]研究发现, 糖尿病鼠血浆VIP升高, 与近端结肠环行肌(PC)收缩频率呈负相关, 推测VIP在糖尿病结肠运动障碍中起一定作用. 杜立峰 *et al*^[6]研究发现在糖尿病患者血浆中VIP质量浓度与正常对照组相比无明显差异, 说明VIP可能与糖尿病患者的胃肠功能紊乱无关.

1.2.2 VIP在肠组织的中变化 El-Salhy *et al*^[7]发现肥胖型糖尿病大鼠与正常大鼠相比, 十二指肠促胰液素水平升高及结肠VIP水平下降, 引起肥胖型糖尿病大鼠胃肠运动减慢, 可能是VIP浓度降低使结肠发生过度节段性蠕动, 而有效的推进性运动减弱. 结肠酪酪肽、VIP和生长抑素浓度变化可引起肠分泌减少, 胃肠运动减慢, 可能与糖尿病便秘发生有关. 动物实验发现, 糖尿病鼠肠道组织VIP浓度明显下降, 给予刺激后黏膜下神经丛VIP释放也下降, 胰岛素治疗可以改善上述情况. Lysy *et al*^[8]研究发现糖尿病患者乙状结肠黏膜中, VIP的水平与正常人无差异.

Forrest *et al*^[1]报道, VIP可抑制糖尿病结肠的自发运动, 这种动力变化可能是兴奋性增加引起. VIP参加神经和免疫系统的双向通讯, 对胃肠黏膜具有保护作用, 对消化道运动起抑制性调节作用, 其含量改变可能与糖尿病便秘或腹泻发生有一定相关性. 对于VIP及其受体的深入研究将有利于糖尿病结肠功能紊乱的诊断和治疗.

2 生长抑素(somatostatin, SS)

2.1 SS与结肠动力 环14肽, 最初是从下丘脑提取

■背景资料

糖尿病胃肠病是糖尿病常见的慢性并发症, 发生率为30%-76%. 目前糖尿病结肠功能紊乱的发病机制尚不明确. 研究表明胃肠激素是调节胃肠运动的重要因素.

■ 创新盘点

本文重点从结肠动力、血浆、结肠组织SP、VIP、SS、MTL含量变化三个角度阐述胃肠激素与糖尿病结肠功能紊乱的关系,以便了解胃肠激素在糖尿病结肠功能紊乱中所起的重要作用。

液中分离和鉴定的一种生长激素释放抑制激素,他在体内分布十分广泛,除下丘脑外,还存在于脑的其他部分、胰岛、胃肠道黏膜和外周神经中。是抑制胃肠运动的脑肠肽。

低剂量的生长抑素抑制豚鼠远段结肠的纵肌活动,高浓度时刺激纵肌及环肌活动。Corleto *et al*^[9]发现,SS能通过特异性受体直接作用于人结肠环形肌细胞,抑制平滑肌收缩。还能刺激肥大细胞释放生物活性物质,影响肠道运动,导致肠功能紊乱。另外,SS抑制促胃液素、胆囊收缩素、血管活性肠肽、胰多肽、胰升糖素等胃肠激素的释放,因而可间接影响结肠运动。研究显示,正常人血浆SS水平升高时,结肠运动减弱^[10]。在一些因肠道移行过慢致便秘患者的结肠黏膜中,SS含量明显上升^[11]。

2.2 SS与糖尿病结肠功能紊乱

2.2.1 SS在血液中的变化 国内学者林琳 *et al*^[5]发现糖尿病鼠血浆SS水平升高,而结肠组织中SS含量降低,且血浆和肠组织中SS与结肠运动指标无显著相关性,可能由于SS释放受多因素的影响(消化道腔内刺激,神经递质等);多种激素对SS分泌的影响不尽相同如VIP促其分泌,SP抑制其分泌;也可能受某些实验步骤影响;或存在目前尚未清楚的作用机制。

刘静 *et al*^[12]研究发现糖尿病性腹泻患者血浆生长抑素水平降低,推测可能与高血糖时可使生长抑素分泌减少,从而减弱了其对促胃液素、胃动素分泌的抑制作用以及糖尿病植物神经功能病变等因素有关。

2.2.2 SS在肠组织中的变化 国外文献报道,糖尿病大鼠与正常大鼠相比,结肠黏膜的SS水平下降;在伴有神经病变和不伴有神经病变的NIDDM患者,血浆SS水平无差异^[13]。提示神经内分泌改变在糖尿病发生之前就已经出现。在非肥胖型糖尿病大鼠中胃窦VIP、十二指肠SS、结肠促生长激素神经肽等水平变化可能引起肠分泌减少,胃肠蠕动增快,与糖尿病腹泻发生有关^[14]。肥胖型糖尿病大鼠结肠黏膜SS、VIP等水平变化,可能与糖尿病便秘发生有关。

最新发现生长抑素可调节自身免疫性糖尿病发生,尽管目前对生长抑素变化的确切机制和意义尚不清楚,但其含量变化可能与糖尿病结肠动力紊乱有关。

3 胃动素(motilin, MTL)

3.1 MTL与结肠动力 胃动素是22个氨基酸残基

组成的多肽,其内分泌细胞集中分布于十二指肠和近端空肠黏膜窝内,也存在于神经组织中,主要存在于食道、胃、小肠、结肠及胆囊的黏膜下层和肌层。是兴奋胃肠运动的脑肠肽。

近年证实,在胃窦及十二指肠存在着特异性MTL受体,MTL可直接作用于该受体,使细胞内cAMP浓度增加,引起平滑肌收缩,调节胃肠运动。MTL可调节结肠运动且有治疗结肠动力低下潜在的作用,外源性注射胃动素可增强结肠运动^[15],并随剂量增加而加强。他可与VIP一道对结肠运动起着拮抗和调节作用。

3.2 MTL与糖尿病结肠功能紊乱 目前研究多集中于血液中的报道。Nakanome *et al*^[16]发现无并发症和有腹泻的糖尿病患者胃排空加快与高胃动素血症高度相关。Vazeou *et al*^[17]报告1型糖尿病患者与健康志愿者相比,血浆胃动素水平明显下降。

国内林琳 *et al*^[5]研究发现,糖尿病鼠血浆MTL异常升高,其含量与PL收缩频率呈负相关,可能MTL通过内分泌方式影响胃肠运动;但结肠组织中MTL无明显改变,并与诸项运动指标无显著相关性。因此MTL在糖尿病结肠运动障碍中作用尚不清楚。刘静 *et al*^[12]研究糖尿病腹泻患者空腹血糖增高,血浆MTL水平增高,抑制小肠对水和电解质的吸收,加强小肠分泌,促进腹泻发生。

吴波 *et al*^[18]研究显示,糖尿病胃肠病变患者血浆MTL水平升高,且与糖尿病的病程呈正相关。分析可能与以下因素有关: a 糖尿病植物神经病变,使得MTL通过胆碱能神经引发胃肠运动受阻。 b 糖尿病患者MTL活性下降,降低了对胃肠平滑肌的直接作用。 c 血糖升高,可能减少胃肠激素分泌的抑制,使MTL升高。 d 由于糖尿病的病程长而导致的血管病变,胃肠道可能发生淤血、水肿,迷走神经张力升高,从而刺激胃动素的分泌。

4 P物质(substance P, SP)

4.1 SP与胃肠动力 是第一个被发现的脑肠肽,由十一个氨基酸残基组成的多肽。在体内广泛分布,主要存在于中枢神经系统和肠肌间神经丛中,在整个胃肠道均有分布,主要存在于十二指肠和空肠EC1细胞内,是促进胃肠运动的神经递质。

结肠肠肌神经丛中含有SP神经纤维,他对消化道平滑肌有强烈刺激作用,可直接作用于

■ 应用要点

胃肠激素是调节胃肠运动的重要因素,研究发现胃肠激素与糖尿病患者结肠功能紊乱具有一定的相关性。通过进一步的深入研究,将对糖尿病结肠功能紊乱的发病机制、诊断、治疗依据提供新思路、新方法。

纵行肌、环行肌引起收缩, 增强结肠收缩和运动。另外, P物质作用于外周T细胞上的胃肠肽受体, 发挥对胃肠道免疫调节作用。

4.2 SP与糖尿病结肠功能紊乱

4.2.1 SP在血液中的变化 国内林琳 *et al*^[5]研究发现糖尿病鼠血浆SP明显降低, 其含量与PL平均振幅呈正相关; 而结肠组织中SP增高, 且与糖尿病结肠动力指标无显著相关性。SP直接作用于全结肠肠肌, 同时激活结肠中远端胆碱能兴奋通路和结肠近端非胆碱能兴奋通路, 并激活NO依赖的抑制性神经通路, 而非直接作用于抑制性神经通路。吴波 *et al*^[18]发现糖尿病胃肠病变患者血浆P物质水平低于单纯糖尿病患者, 这是否因P物质减少抑制了胃肠道的免疫调节, 或与胃肠肽能神经受损有关。Kunt *et al*^[19]研究认为1型糖尿病患者血浆SP明显低于正常人, 在伴有神经病变的患者中降低更显著, SP水平与患者年龄、性别、病程无关。P物质在糖尿病结肠功能紊乱发病中的根本机制, 还有待于进一步研究。

4.2.2 SP在肠组织中的变化 Lysy *et al*^[8]报告, 糖尿病伴便秘或腹泻患者直肠黏膜P物质低于糖尿病无便秘或腹泻患者, 支持糖尿病病理改变与P物质作用有关。有文献报道^[20], 在非肥胖型大鼠和糖耐量异常大鼠与正常大鼠相比结肠组织SP含量显著升高, 可能是由神经基质和(或)内分泌细胞的生理活性变化引起。而在肥胖型糖尿病大鼠中结肠组织SP水平下降^[21]。目前对结肠组织中SP增高与糖尿病结肠动力紊乱的相关性尚不肯定。

总之, 胃肠激素与糖尿病患者结肠功能紊乱的关系需进行更深入的研究, 为糖尿病结肠功能紊乱的发病机制、诊断、治疗依据提供新思路、新方法。

5 参考文献

- Forrest A, Parsons M. The enhanced spontaneous activity of the diabetic colon is not the consequence of impaired inhibitory control mechanisms. *Auton Autacoid Pharmacol* 2003; 23: 149-158
- El-Salhy M. The possible role of the gut neuroendocrine system in diabetes gastroenteropathy. *Histol Histopathol* 2002; 17: 1153-1161
- Said SI, Mutt V. Polypeptide with broad biological activity: isolation from small intestine. *Science* 1970; 169: 1217-1218
- Rekik M, Delvaux M, Frexinos J, Bueno L. Role of vasoactive intestinal polypeptide in the adaptation of intestinal smooth muscle cells to mechanical distension. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287: 832-838
- 林琳, 计敏, 赵志泉, 张红杰, 林征. 糖尿病结肠动力障碍与几种胃肠激素变化的意义. *江苏医药* 2003; 29: 641-644
- 杜立峰, 展淑琴, 郭新奎. P物质、血管活性肠肽与异常胃肠通过的关系. *西安交通大学学报(医学版)* 2003; 24: 363-365
- El-Salhy M. Gastrointestinal transit in an animal model of human diabetes type 2: relationship to gut neuroendocrine peptide contents. *Ups J Med Sci* 2002; 107: 101-110
- Lysy J, Karmeli F, Sestieri M, Yatzkan Y, Goldin E. Decreased substance P content in the rectal mucosa of diabetics with diarrhea and constipation. *Metabolism* 1997; 46: 730-734
- Corleto VD, Romano G, Severi C, Annibale B, Nasoni S, Strom R, Jensen RT, Delle Fave G. Human circular colonic smooth muscle cells possess active somatostatin receptors. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 505-509
- 曾曦, 焦俊, 张兰花. 正常结肠运动与血中胃泌素、生长抑素含量的初步研究. *贵州医药* 2004; 28: 774-779
- El-Salhy M, Norrgard O. Colonic neuroendocrine peptide levels in patients with chronic idiopathic slow transit constipation. *Ups J Med Sci* 1998; 103: 223-230
- 刘静, 肖文, 王定海, 田利民, 李茂欣. 糖尿病性腹泻患者血清胃泌素、血浆胃动素和生长抑素的变化及其临床意义. *兰州医学院学报* 2002; 28: 55-57
- Kostic N, Novakovic R, Stajic S, Ratkovic M. Association of autonomic neuropathies and gastrointestinal peptides in non-insulin dependent diabetics. *Med Pregl* 1994; 47: 168-171
- El-Salhy M. Gastrointestinal transit in nonobese diabetic mouse: an animal model of human diabetes type 1. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 277-284
- Van Assche G, Depoortere I. Contractile effects and intracellular Ca²⁺ signalling induced by motilin and erythromycin in the circular smooth muscle of human colon. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 27-35
- Nakanome C, Akai H, Hongo M, Imai N, Toyota T, Goto Y, Okuguchi F, Komatsu K. Disturbances of the alimentary tract motility and hypermotilinemia in the patients with diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med* 1983; 139: 205-215
- Vazeou A, Papadopoulou A, Papadimitriou A, Kitsou E, Stathatos M, Bartsocas CS. Autonomic neuropathy and gastrointestinal motility disorders in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 61-65
- 吴波, 韩萍, 周卓. 糖尿病胃肠病脑肠肽的相关性. *广东医学* 2004; 11: 1297-1299
- Kunt T, Forst T, Schmidt S, Pflutzner A, Schneider S, Harzer O, Lobig M, Engelbach M, Goitom K, Pohlmann T, Beyer J. Serum levels of substance P are decreased in patients with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 164-167
- El-Salhy M. Neuroendocrine peptides of the gastrointestinal tract of an animal model of human type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1998; 35: 194-198
- El-Salhy M, Spangeus A. Substance P in the gastrointestinal tract of non-obese diabetic mice. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 394-400

■ 同行评价

本文综述的内容, 新旧程度, 信息总量等方面具有一定参考价值, 对临床医务工作者具有一定的指导意义。

电编 李琪 编辑 管鑫妍