

幽门螺杆菌、胃肠激素与糖尿病胃轻瘫的关系

吴波, 郑长青

■背景资料

糖尿病胃轻瘫是糖尿病患者常见的并发症, 目前认为糖尿病胃轻瘫除了与神经病变、高血糖有关外, 还与幽门螺杆菌(*H.pylori*)的感染密切相关。目前研究对糖尿病胃轻瘫患者血清胃泌素、生长抑素及*H.pylori*在糖尿病胃轻瘫中的作用及相关性仍不明确。

吴波, 中国医科大学附属盛京医院内分泌科 辽宁省沈阳市 110004

郑长青, 中国医科大学附属盛京医院消化科 辽宁省沈阳市 110004

作者贡献分布: 吴波与郑长青对此文所作贡献均等; 此课题由吴波与郑长青设计; 研究过程由吴波完成; 研究所用新试剂及分析工具由郑长青提供; 数据分析由吴波完成; 本论文写作由吴波与郑长青完成。

通讯作者: 郑长青, 教授, 110004, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院消化科. zhengchangqing88@163.com

收稿日期: 2010-02-11 修回日期: 2010-04-26

接受日期: 2010-05-10 在线出版日期: 2010-05-28

Relationship among *Helicobacter pylori* infection, gut hormones and diabetic gastroparesis

Bo Wu, Chang-Qing Zheng

Bo Wu, Department of Endocrinology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Chang-Qing Zheng, Department of Gastroenterology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Professor Chang-Qing Zheng, Department of Gastroenterology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. zhengchangqing88@163.com

Received: 2010-02-11 Revised: 2010-04-26

Accepted: 2010-05-10 Published online: 2010-05-28

Abstract

AIM: To investigate the relationship among serum gastrin (GAS) and somatostatin (SS) and *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) in patients with diabetic gastroparesis (DGP).

METHODS: Fifty-six patients with type 2 diabetes mellitus were divided into simple diabetes mellitus group and DGP group. Forty-seven non-diabetes mellitus patients were divided into control group and simple gastroparesis group. *H.pylori* infection in the mucosa of sinus ventriculi was evaluated by rapid urease test and Giemsa staining. The contents of serum GAS and SS were measured by radioimmunoassay.

RESULTS: There was no significant difference between the rapid urease test and Giemsa staining in

detecting *H.pylori*. The detection rate of *H.pylori* was comparable between the simple diabetes mellitus group and the control group. The detection rate of *H.pylori* was higher in the simple gastroparesis group than in the control group (rapid urease test: 73.3% vs 47.1%, $P < 0.05$), and in the DGP group than in the control group (rapid urease test: 87.8% vs 47.1%, $P < 0.01$; Giemsa staining: 81.9% vs 41.2%, $P < 0.01$), the simple diabetes mellitus group (rapid urease test: 87.8% vs 47.8%, $P < 0.01$; Giemsa staining: 81.9% vs 43.5%, $P < 0.05$) and the simple gastroparesis group (rapid urease test: 87.8% vs 73.3%, $P < 0.01$; Giemsa staining: 81.9% vs 66.7%, $P < 0.01$). In *H.pylori*-positive patients, the level of serum GAS in the DGP group was higher than that in the control group (147.58 ± 16.68 vs 80.91 ± 15.23 , $P < 0.01$), and the level of serum SS in the DGP group was lower than that in the control group (16.29 ± 4.27 vs 47.81 ± 16.88 , $P < 0.01$). In *H.pylori*-negative patients, there was no significant differences in serum GAS and SS levels between different groups.

CONCLUSION: *H.pylori* infection can increase serum GAS level but decrease serum SS level. The pathological alterations in the gastric mucosa induced by *H.pylori* infection are closely related with the development of DGP.

Key Words: Diabetic gastroparesis; *Helicobacter pylori*; Gastrin; Somatostatin

Wu B, Zheng CQ. Relationship among *Helicobacter pylori* infection, gut hormones and diabetic gastroparesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(15): 1616-1619

摘要

目的: 探讨糖尿病胃轻瘫(DGP)患者血清胃泌素(GAS)、生长抑素(SS)及幽门螺杆菌(*H.pylori*)在DGP中的作用及相关性。

方法: 2型糖尿病患者56例, 经核素标记胃半排时间测定分为单纯糖尿病组与DGP组。非糖尿病对照组患者47名, 经核素标记胃半排时间测定分为正常对照组与单纯胃轻瘫组。应用快速尿素酶实验法及Giemsa染色法检查各组病例胃窦黏膜*H.pylori*。应用放射免疫法测定各组病例血清GAS、SS含量。

■同行评议者

洪天配, 教授, 北京大学第三医院内分泌科

结果:快速尿素酶实验法和Giemsa染色法检测 *H.pylori* 在各组中均无差别。单纯糖尿病组与正常对照组的 *H.pylori* 检出率无明显差异;单纯胃轻瘫组的 *H.pylori* 检出率显著高于正常对照组(快速尿素酶实验法: 73.3% vs 47.1%, $P<0.05$); DGP组的 *H.pylori* 检出率显著高于正常对照组(快速尿素酶实验法: 87.8% vs 47.1%, $P<0.01$; Giemsa染色法: 81.9% vs 41.2%, $P<0.01$)、单纯糖尿病组(快速尿素酶实验法: 87.8% vs 47.8%, $P<0.01$; Giemsa染色法: 81.9% vs 43.5%, $P<0.05$)及单纯胃轻瘫组(快速尿素酶实验法: 87.8% vs 73.3%, $P<0.01$; Giemsa染色法: 81.9% vs 66.7%, $P<0.01$)。 *H.pylori*(+)组: DGP组的气体均高于正常对照组(147.58 ± 16.68 vs 80.91 ± 15.23 , $P<0.01$), SS低于正常对照组(16.29 ± 4.27 vs 47.81 ± 16.88 , $P<0.01$); *H.pylori*(-)组: 各组的气体SS水平无明显差异。

结论: *H.pylori* 感染可使DGP患者GAS升高, SS降低, *H.pylori* 感染导致的胃黏膜病变与糖尿病胃轻瘫有密切关系。

关键词: 糖尿病胃轻瘫; 幽门螺杆菌; 胃泌素; 生长抑素

吴波, 郑长青. 幽门螺杆菌、胃肠激素与糖尿病胃轻瘫的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18(15): 1616-1619
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1616.asp>

0 引言

糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是糖尿病患者常见的并发症。自1958年Kassander首次命名DGP以来, 许多学者进行了广泛大量的研究, 目前认为DGP除了与神经病变、高血糖有关外, 还与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)的感染密切相关^[1,2]。近年来研究发现胃肠激素参与了 *H.pylori* 感染后的 *H.pylori* 相关疾病的病理过程^[3]。本研究通过对DGP患者血清胃泌素(gastrin, GAS)、生长抑素(somatostatin, SS)的测定和胃窦部 *H.pylori* 的观察, 旨在分析三者在DGP中的作用及相关性, 探讨DGP的发生机制。

1 材料和方法

1.1 材料 病例选自2003-10/2005-06在中国医科大学附属盛京医院内科住院及门诊的103例患者。其中2型糖尿病患者56例(除DGP外无其他胃肠道疾病史), 均符合1997年WHO关于2型糖尿病的诊断标准, 经核素标记胃半排时间测定分为单纯糖尿病组23例(男13例, 女10例, 平均年龄50.22岁 \pm 10.38

岁, 病程2-8年); DGP组33例(男17例, 女16例, 平均年龄53.59岁 \pm 14.67岁, 病程3-15年)。非糖尿病对照组患者47名, 均无糖尿病史, 无胃肠疾病史, 肝肾功能正常, 近期内无服药史。经核素标记胃半排时间测定分为正常对照组17例(男10例, 女7例, 平均年龄47.09岁 \pm 6.76岁); 单纯胃轻瘫组30例(男16例、女14例, 平均年龄45.60岁 \pm 11.33岁)。所有患者在测定GAS、SS的同时, 进行 *H.pylori* 的检查。取材部位: 胃窦部大弯侧距幽门3 cm以内取活检2块。胃 *H.pylori* 诊断试纸由珠海珠信生物工程制品有限公司提供。Giemsa染料由珠海贝索生物技术有限公司提供。GAS放免盒由北京原子能研究所产品提供。SS放免盒由上海第二军医大学研究所提供。产品GAS及SS的放免测定严格按说明书操作。

1.2 方法 本实验采用快速尿素酶实验法及Giemsa染色法两种方法检测胃窦部黏膜的 *H.pylori*。(1)快速尿素酶法: 经电子胃镜钳取2块黏膜组织, 其中1块放于内含尿素和酚红指示剂的试纸中, 观察1 min内试纸的颜色变化。如试纸由黄色变成樱红色为阳性, 3 min内变成红色为弱阳性, 不变色为阴性。(2)Giemsa染色法: 另1块组织经常规石蜡包埋处理后, 先做HE染色, 然后进行Giemsa染色, 镜下根据细菌形态特征判定是否有 *H.pylori* 感染。

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行统计学分析, *H.pylori* 感染率、血清GAS和SS的含量用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较用 *t* 检验或 χ^2 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 当 $P<0.05$ 时有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 *H.pylori* 检出率 应用快速尿素酶实验法和Giemsa染色法, 正常对照组 *H.pylori* 的检出率分别为(47.1%, 41.2%), 单纯胃轻瘫组为(73.3%, 66.7%), 单纯糖尿病组为(47.8%, 43.5%), 糖尿病胃轻瘫组为(87.8%, 81.9%), 两种方法差异无统计学意义($P>0.05$)。单纯糖尿病组与正常对照组的 *H.pylori* 检出率组间比较差异无统计学意义($P>0.05$); 单纯胃轻瘫组的 *H.pylori* 检出率显著高于正常对照组(快速尿素酶实验法: $P<0.05$); DGP组的 *H.pylori* 检出率显著高于正常对照组(快速尿素酶实验法: $P<0.01$; Giemsa染色法: $P<0.01$)、单纯糖尿病组(快速尿素酶实验法: $P<0.01$; Giemsa染色法: $P<0.05$)及单纯胃轻瘫组(快速尿素酶实验法: $P<0.01$; Giemsa染色法: $P<0.01$)。表明胃轻瘫与 *H.pylori* 感染有关, 而DGP的患者90%左右有 *H.pylori* 感染, 进一步说

■研发前沿

近年来, 对于 *H.pylori* 与上消化道疾病关系的研究已经很多, 在与糖尿病胃轻瘫的关系方面亦有报道。 *H.pylori* 与糖尿病胃轻瘫的关系非常密切, 但 *H.pylori* 与糖尿病胃轻瘫的关系中是否涉及胃泌素、生长抑素水平很值得探讨。

■创新盘点

本研究探讨了 *H.pylori*、胃肠激素与糖尿病胃轻瘫的关系。结果说明 *H.pylori* 的感染可以引起胃泌素分泌增加和其抑制因子生长抑素分泌的低下, *H.pylori* 感染导致的胃黏膜病变与糖尿病胃轻瘫有密切关系。因此对糖尿病胃轻瘫患者及时进行根除 *H.pylori* 治疗, 对于改善糖尿病胃轻瘫患者的症状及胃肠道功能有积极意义。

■应用要点

本研究发现 *H.pylori* 感染导致的胃黏膜病变与糖尿病胃轻瘫有密切关系, 因此对糖尿病胃轻瘫患者进行 *H.pylori* 检测和抗 *H.pylori* 治疗是很有必要的。

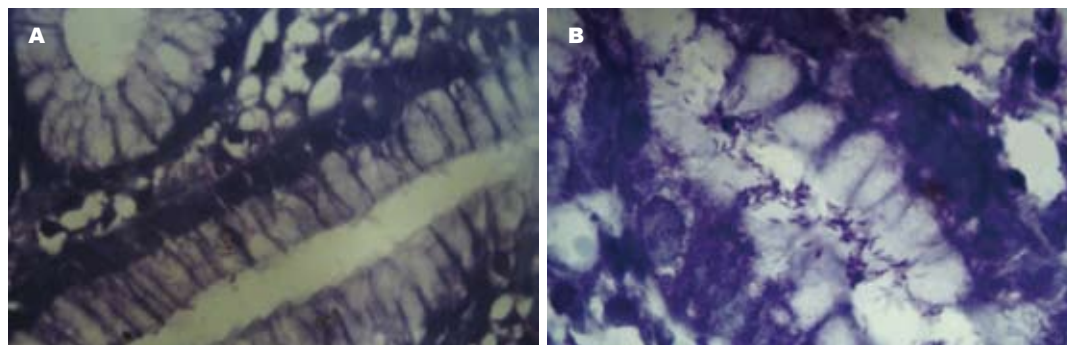


图1 胃组织黏膜图(Giemsa染色×1000). A: *H.pylori*(-); B: *H.pylori*(+).

表1 各组 *H.pylori* 检出率

分组	n	尿素酶		检出率(%)	Giemsa		检出率(%)
		<i>H.pylori</i> (+)	<i>H.pylori</i> (-)		<i>H.pylori</i> (+)	<i>H.pylori</i> (-)	
正常组	17	8	9	47.1	7	10	41.2
胃轻瘫组	30	22	8	73.3 ^a	20	10	66.7
糖尿病组	23	11	12	47.8	10	13	43.5
DGP组	33	29	4	87.8 ^{bdf}	27	6	81.9 ^{bef}

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 正常对照组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs 单纯糖尿病组; ^e $P<0.01$ vs 单纯胃轻瘫组。

明 *H.pylori* 感染可以加重 DGP (表1)。

2.2 *H.pylori* 的形态分布 普通光镜下观察: Giemsa 染色 *H.pylori*(+) 时, *H.pylori* 染成淡紫色, 细菌呈弧形, 在胃中的分布特点是存在于胃黏液层下、上皮细胞的表面。凡是 *H.pylori* 存在处, 均有上皮细胞不同程度的破坏, 而 *H.pylori*(-) 的腺腔内, 上皮细胞排列规整, 细胞间的连接完好 (图1)。

2.3 *H.pylori*、GAS、SS 与 DGP 的关系 *H.pylori*(+) 组: DGP 组的 GAS 均高于对照组 ($P<0.01$), SS 低于对照组 ($P<0.01$); *H.pylori*(-) 组: 各组的 GAS, SS 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 正常组、胃轻瘫组、糖尿病组: *H.pylori*(+) 和 *H.pylori*(-) 的血清 GAS、SS 差异无统计学意义 ($P>0.05$); DGP 组: 血清 GAS 水平 *H.pylori*(+) 组高于 *H.pylori*(-) 组 ($P<0.05$); 血清 SS 水平 *H.pylori*(+) 组低于 *H.pylori*(-) 组 ($P<0.05$, 表2)。

3 讨论

DGP 是糖尿病的常见并发症之一, 临床主要表现为恶心、呕吐、腹痛不适、腹胀等症状, 主要特点是胃扩张、胃蠕动减慢和排空延迟, 且症状反复, 不易治愈。因此近年来逐渐被国内外研究者重视, 进行了多方面的研究。目前对 DGP 发病机制还不十分明确, 普遍认为与神经病变、高血糖、血清胃肠激素、微血管病变及代谢紊乱等

因素有关^[4]。*H.pylori* 是定植于胃黏膜表面与黏膜层之间的微需氧菌, 该菌与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等密切相关^[5]。多项研究证实, *H.pylori* 是 DGP 发生发展的一个危险因素。*H.pylori*(+) 的糖尿病患者胃黏膜病变的发生率明显增高, 胃黏膜病变的范围及程度均比 *H.pylori*(-) 者更重, 合并有 *H.pylori* 感染的糖尿病患者更易出现胃轻瘫的相应临床表现^[6]。在本文所观察的 *H.pylori*(+) 的 DGP 患者中, 血清 GAS 显著高于 *H.pylori*(+) 的正常对照组, 而 SS 含量显著低于 *H.pylori*(+) 正常对照组; *H.pylori*(-) 各组的 GAS、SS 无差别, 说明 *H.pylori* 的感染可以引起 GAS 分泌增加和其抑制因子 SS 分泌的低下, *H.pylori* 感染导致的胃黏膜病变与糖尿病胃轻瘫有密切关系。因此对 DGP 患者及时进行根除 *H.pylori* 治疗, 对于改善糖尿病胃轻瘫患者的症状及胃肠道功能有积极意义。其他一些研究的结论与本文相似^[2,7,8]。

近年来, 对于 *H.pylori* 与上消化道疾病关系的研究已经很多, 在与 DGP 的关系方面亦有报道, 但未得出一致性结论^[2,9]。*H.pylori* 与 DGP 的关系非常密切, 但在 *H.pylori* 与 DGP 的关系中是否涉及 GAS、SS 水平很值得探讨。目前普遍认为这可能与糖尿病的慢性并发症有关^[10,11]。在糖尿病的病变过程中, 某些因素引起毛细血管数量减少和血管内皮基底膜增厚, 从而导致组织

表 2 *H.pylori*感染与未感染的各组GAS、SS含量 (ng/L)

分组	n	<i>H.pylori</i> (+)		<i>H.pylori</i> (-)	
		GAS	SS	GAS	SS
正常组	17	80.91 ± 15.23	47.81 ± 16.88	87.77 ± 13.82	52.66 ± 15.05
胃轻瘫组	30	72.95 ± 15.35	62.65 ± 12.47	102.86 ± 23.92	56.41 ± 11.61
糖尿病组	23	105.84 ± 16.86	44.32 ± 10.09	97.10 ± 27.31	38.00 ± 13.04
DGP组	33	147.58 ± 16.68 ^{ab}	16.29 ± 4.27 ^{ab}	101.03 ± 23.84	36.29 ± 11.88

^a*P* < 0.05 vs *H.pylori*(-)的DGP组; ^b*P* < 0.01 vs 正常对照组、单纯胃轻瘫组、单纯糖尿病组。

缺氧, 并有实验证实*H.pylori*相关性高GAS血症并不是通过G细胞数量的增加来实现的, 可能与D细胞的数量减少, 功能受损, SS的抑制作用减弱有关^[12]。虽然胃黏膜中是否同样存在这种病理变化, 目前尚无报道, 但微血管病变可引起自主神经髓鞘样改变, 使胃肠蠕动减慢, 食物在胃内滞留时间延长, 会刺激GAS和胃酸分泌增加, 使胃黏膜更适宜*H.pylori*生长^[13]。*H.pylori*感染后可直接刺激和损害胃黏膜, 还可分泌毒素和引起宿主自身免疫反应而导致胃黏膜病变, 使SS的分泌细胞D细胞的结构破坏, 数量减少, 导致SS分泌降低, 而GAS分泌增加, 加重DGP^[14]。Brzozowski等^[15]在*H.pylori*根除治疗后, 发现幽门部SS浓度和D细胞密度显著增加, 幽门部GAS浓度和血清GAS水平均有下降。目前有研究发现^[16], *H.pylori*感染引起GAS的升高和SS低下的机制可能与D细胞近旁的炎症有关, 特别是细胞因子的影响, 如TNF- α 能以不同的方式调节培养的D细胞的SS释放, 且此效应可被IF-8所增强, 并认为*H.pylori*(+)者GAS分泌亢进的原因是幽门部SS分泌下降所致, 而*H.pylori*(-)者GAS分泌亢进可能与迷走神经抑制性控制有关。

总之, *H.pylori*感染可使DGP患者GAS升高, SS降低, 这一结果说明*H.pylori*感染导致的胃黏膜病变与糖尿病胃轻瘫有密切关系, 因此对糖尿病胃轻瘫患者进行*H.pylori*检测和抗*H.pylori*治疗是很有必要的。但是*H.pylori*感染引起高GAS血症的机制目前还不十分明确, 因此今后应继续在分子生物学及细胞学上进行深入的研究。

4 参考文献

- 1 张谦, 杨文奇. 2型糖尿病患者幽门螺旋杆菌感染及其临床意义. 长春中医药大学学报 2007; 23: 71
- 2 张丽婷, 胡团敏. 糖尿病胃轻瘫与幽门螺杆菌感染率的关系. 人民军医 2005; 48: 381-382
- 3 Intagliata N, Koch KL. Gastroparesis in type 2 diabetes mellitus: prevalence, etiology, diagnosis,

and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 270-279

- 4 刘云, 孙岩, 薛绮萍, 李建民. 糖尿病胃轻瘫的诊断及发病机制. 世界华人消化杂志 2007; 15: 290-293
- 5 黄象谦. 续述幽门螺杆菌感染与胃肠激素的联系. 世界华人消化杂志 2005; 13: 280-285
- 6 郭昱, 郭霞, 姚希贤. 幽门螺杆菌对胃肠激素的影响. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1752-1754
- 7 张荔群, 张鸣青. 2型糖尿病患者幽门螺杆菌感染致胃轻瘫临床分析. 中国慢性病预防与控制 2009; 17: 413-414
- 8 孙士东, 王淑芳, 倪永泽, 解洪媛, 徐飞, 毕英杰. 根除幽门螺杆菌对糖尿病胃轻瘫的疗效观察. 现代消化及介入诊疗 2009; 14: 24-25
- 9 Güvener N, Akcan Y, Paksoy I, Soylu AR, Aydin M, Arslan S, Gedik O. Helicobacter pylori associated gastric pathology in patients with type II diabetes mellitus and its relationship with gastric emptying: the Ankara study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 172-176
- 10 Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 1842-1860
- 11 Migdalis L, Thomaides 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
- 12 Czaja M, Szarszewski A, Kamińska B, Bogotko-Szarszewska M, Luczak G, Kozińska E, Delińska-Galińska A, Korzon M. Serum gastrin concentration and changes in G and D cell densities in gastric antrum in children with chronic gastritis. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1044-1049
- 13 Joseph IM, Kirschner D. A model for the study of Helicobacter pylori interaction with human gastric acid secretion. *J Theor Biol* 2004; 228: 55-80
- 14 林辉, 任建林. 幽门螺杆菌与胃黏膜保护研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2586-2590
- 15 Brzozowski T, Konturek PC, Mierzwa M, Drozdowicz D, Bielanski W, Kwiecien S, Konturek SJ, Stachura J, Pawlik WW, Hahn EG. Effect of probiotics and triple eradication therapy on the cyclooxygenase (COX)-2 expression, apoptosis, and functional gastric mucosal impairment in Helicobacter pylori-infected Mongolian gerbils. *Helicobacter* 2006; 11: 10-20
- 16 Wiedemann T, Loell E, Mueller S, Stoesselhuber M, Stolte M, Haas R, Rieder G. Helicobacter pylori cag-Pathogenicity island-dependent early immunological response triggers later precancerous gastric changes in Mongolian gerbils. *PLoS One* 2009; 4: e4754

■同行评价

本研究选题尚可, 设计合理, 具有参考价值。