

糖尿病胃轻瘫发病机制研究概况

李君玲 田佳星 逢冰 刘洪兴 李敏

糖尿病胃轻瘫是在糖尿病病程中出现的排除机械性梗阻以胃排空延迟为主要特点的症候群,临床可表现为早饱、腹胀、恶心呕吐等症状^[1]。对于糖尿病患者来说,胃轻瘫的发生不仅会降低患者的生活质量,更使血糖难于控制,极易发生低血糖、电解质紊乱等危险状况^[2]。然而目前为止,糖尿病胃轻瘫发病机制并不明确,在一定程度上影响了糖尿病胃轻瘫的合理治疗,因此研究糖尿病胃轻瘫的发病机制对于研发新药,提高患者生活质量具有重要意义。本文通过查阅国内外相关文献,发现尽管目前糖尿病胃轻瘫发病机制学说众多,但主要与以下三个方面有关。

一、形态结构改变

1. 胃平滑肌:胃平滑肌是发挥胃动力作用的核心单位,因此探讨糖尿病胃轻瘫机制时观察胃平滑肌的改变具有重要意义。赵宏贤等^[3]用透射电镜观察造模 10 周后胃肠动力明显小于正常组的糖尿病大鼠胃平滑肌变化,发现糖尿病胃轻瘫大鼠胃平滑肌细胞变小,部分细胞膜凹陷,胞核不规则,核膜皱缩,染色质呈致密块状,密体、肌丝减少,线粒体肿胀和内质网扩张。国外亦有研究证明胃平滑肌信号转导受损是导致胃肠动力的重要因素,但具体机制目前仍在进行研究^[4]。

2. ICC 细胞:Cajal 细胞(interstitial cells of cajal, ICC)是分布于消化道自主神经末梢和平滑肌细胞之间的一类以网状结构存在于胃肠道、具有产生并传播慢波、介导神经传导的特殊细胞。目前多数学者认为 ICC 细胞的改变是胃轻瘫发病的关键因素。Grover 等^[5]对 40 例胃轻瘫患者的胃组织研究发现绝大多数 ICC 细胞数量减少,残余 ICC 细胞损伤。Wang 等^[6]对 STZ 诱导的糖尿病大鼠胃窦进行免疫组化及电镜观察发现,胃窦 ICC 细胞明显减少。残余 ICC 细胞呈现板层小体及部分空泡性改变并具有纤维样改变趋

势,此外,ICC 与神经之间的连接明显减少。因此推测 ICC 细胞损伤与糖尿病胃肠动力障碍有直接关系。

二、胃肠运动调控因素的改变

研究表明,胃的正常运动受中枢神经系统、周围神经系统、肠神经系统及递质和激素的支配,因此糖尿病胃轻瘫的改变必然与相关调控因素的改变有密切关系。

1. 神经病变:胃肠功能主要由自主神经和内在神经两大神经互相配合完成。神经发生病变可以使整个胃肠道的运动功能发生异常改变。有研究发现,糖尿病患者中胃排空延迟的发生与自主神经病变具有相关性^[7]。Frank 等^[8]研究发现糖尿病胃轻瘫患者内脏神经轴突有阶段性脱髓鞘改变,神经节超微结构显示非特异性树突肿胀。田爱霞等^[9]认为在糖尿病的进程中,胃窦 PSD95, synapsin - I 和 P - synapsin - I 的表达降低,突触发生了可塑性变化,从而导致了胃动力的减弱。有研究认为 NO 作为一种抑制性神经递质,在糖尿病胃轻瘫的发病中起到了重要作用^[10]。也有研究结果认为,胃窦部动力降低是由于该部位对乙酰胆碱的收缩效应减弱所致,并且同突触后水平 M 受体的特异性改变以及同 M 受体偶联的 GTP 结合蛋白的改变有关。可见糖尿病胃肠病变时,神经病变不仅可存在于自主神经或内在神经本身,也可能存在于突触、受体等其他传递部位。

2. 激素:胃肠激素是由胃肠道中的内分泌细胞分泌的特殊化学物质,主要通过两个途径对胃肠动力进行调节:一是以内分泌形式通过血液循环作用于胃肠道平滑肌细胞相应的受体以调节胃肠运动;二为经由肠道肽能神经释放、以神经递质形式调节胃肠运动。除此之外,在中枢神经系统的胃肠肽也能影响胃肠运动。因此从胃肠激素角度探讨糖尿病胃轻瘫发病机制具有重要意义。胃动素(motilin, MTL)是一种主要由小肠上部的 MO 细胞释放的多肽类激素,主要是通过引起消化间期的综合肌电活动影响消化间期的胃肠运动。多数学者研究报道 MTL 在 DGP 的患者血浆中的水平较正常对照组高^[11,12]。同时有研究

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81173259)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院内分泌科(李君玲、田佳星、逢冰、刘洪兴、李敏);100029 北京中医药大学(李君玲、田佳星、刘洪兴)

通讯作者:李敏,电子信箱:julian1224@126.com

发现,胃排空曲线与 MTL 浓度呈负相关^[12]。胃泌素(gastrin, GAS)由胃窦黏膜中 G 细胞分泌,可通过迷走神经以神经递质形式在中枢和外周水平上对胃肠活动进行细致调节,生理量的 GAS 可促进胃肠的运动,并提高幽门泵的活动,然而多数报道结果认为高 GAS 血症则可抑制胃运动。生长抑素(somatostatin, SS)主要由胃黏膜 D 细胞分泌,通过与平滑肌上的受体结合,通过抑制乙酰胆碱释放或作为肠神经系统神经递质参与胃肠下行抑制性运动反射,是一种对胃肠运动有广泛抑制作用的脑肠肽。然而糖尿病胃轻瘫的血清 SS 水平高低目前报道并不一致。此外,由于 SS 对 GAS 有强烈的抑制作用,因此有人推测当糖尿病出现高血糖时,SS 分泌减少,其对 GAS 分泌的抑制作用减弱,故 GAS 水平增高。Ghrelin 是近年来研究较多的一种由胃底黏膜泌酸腺 X/A 细胞合成并分泌入血的脑肠肽。其与受体结合后,通过中枢和(或)外周途径激活迷走神经通路和胆碱能通路,产生神经冲动,从而促进胃肠蠕动,加速胃排空。有研究报道,Ghrelin 激动剂具有显著促进胃排空的作用^[13]。血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)是一种促胰液素族胃肠肽,主要分布在黏膜固有层和肌层神经纤维,是肠神经系统的抑制性传递介质。有研究结果证明, VIP 是近端胃容受性舒张所必需的生理调节因素,对胃体部的节段性收缩及自发性或乙酰胆碱诱发的幽门收缩均有抑制作用,故可抑制胃排空。P 物质(substance P, SP)属速激肽类,是目前为止被认为的体内最强的促进胃肠运动的神经递质。在神经系统中,SP 以神经递质调节因子形式发挥兴奋性作用,强烈刺激消化道平滑肌从而增强胃肠蠕动。同时它也可以直接作用于胃和幽门平滑肌引起收缩。Jun 等^[14]研究发现, P 物质可以通过离体培养的 ICC 细胞膜上的 NK1 受体诱导 ICC 产生内向电流,并调节 ICC 起搏电流,故推测胃肠道的 P 物质可以作为一种兴奋性神经递质影响 ICC 活动,进而促进胃肠动力。

三、根源研究

糖尿病胃轻瘫是由糖尿病引起的胃轻瘫,因此糖尿病患者所具有的特殊状态必然是胃轻瘫发生的根本原因。糖尿病是由胰岛素分泌减少或胰岛素抵抗所致的高血糖状态,因此从血糖及胰岛素着手研究必然会有新的发现。

1. 高血糖:生理状态血糖升高时,可反射性引起胃排空减慢,原理主要是通过减少肠道进入血液循环中的葡萄糖速率从而减缓餐后高血糖。而 Woerle

等^[15]则通过研究发现,对于无自主神经病变的 1 型糖尿病病人来说,这种高血糖引起生理性胃排空减慢的防御机制受到损害。Horváth 等^[16]将糖尿病小鼠胃组织分别置于正常糖浓度和高糖浓度培养基中培养,68~72 天后观察到正常糖浓度培养基较高糖培养基中的 ICC 密度明显下降、慢波活动减弱,由此推测糖尿病胃肠道 ICC 网络破坏并非由高血糖直接作用所致,一定程度高血糖反而对 ICC 有保护作用。可见高血糖在糖尿病胃轻瘫形成过程中可能是通过影响其他调控因素来起作用的。有研究证实高血糖可通过激活葡萄糖多元醇通路产生大量山梨醇、竞争性抑制肌醇的摄入以及氧化应激等途径对神经产生毒害作用^[17,18],从而引起胃轻瘫。也有研究认为高血糖可以引起胃肠激素紊乱从而引发胃轻瘫,但具体机制目前并不明确。

2. 胰岛素:许多研究认为高血糖是糖尿病胃轻瘫时 ICC 病变的重要机制之一,而胰岛素可通过控制血糖而对 ICC 起保护作用。Horváth 等在培养胃组织介质中加入胰岛素或胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF-I)后,发现可完全阻止 ICC 的减少。而 Horváth 等在进一步研究中则发现, ICC 细胞上并不存在胰岛素或 IGF-I 受体。干细胞因子(stem cell factor, SCF)是一种多功能细胞生长因子,与 Kit 受体组成的 SCF-Kit 系统参与机体多种细胞生长调控,在 ICC 细胞的增殖、分化和迁移过程中发挥重要调控作用。目前研究认为 ICC 分化、发育、增殖和表型维持所需的 SCF 很大程度上依赖平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC),而非神经细胞。因此 Horváth 等推测胰岛素或 IGF-I 可能是直接作用于胃 SMC 上的相应受体,通过改善糖尿病胃平滑肌病变使糖尿病胃 SMC 合成干细胞因子(SCF)的能力改善,进而对糖尿病胃 ICC 病变起保护作用。此外,胰岛素对 ghrelin 的作用亦不容忽视。有研究发现,在正常人中,空腹时血 ghrelin 水平较高,进食后血 ghrelin 水平呈明显下降趋势。而初发 1 型糖尿病患者,进食后血 ghrelin 水平则无明显改变。因此,葡萄糖和胰岛素被认为在调节血 ghrelin 水平的机制中起重要作用,高胰岛素-正常血糖钳夹研究发现胰岛素可以抑制内源性 ghrelin 的释放,表明是胰岛素,而不是葡萄糖,是导致血 ghrelin 浓度下降的重要原因。

综上所述,尽管糖尿病胃轻瘫发病机制涉及神经、激素、微循环等多方面改变,但发病不外乎形态学及调控因素两方面的改变,而胰岛素分泌异常导致的

高血糖状态仍是导致糖尿病胃轻瘫发生的根本原因。胰岛素分泌异常可能对糖尿病胃轻瘫早期形成起到主要作用,并在糖尿病的长期病程中发挥重要作用,而高血糖状态则可能是在糖尿病的长期进程中通过造成神经病变、激素紊乱、微循环障碍等造成不可修复的胃轻瘫形成,但是两者造成胃轻瘫的具体通路仍需继续进行研究。

参考文献

- 1 Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5): 1592 - 1622
- 2 Ma J, Rayner CK, Jones KL, *et al.* Diabetic gastroparesis: diagnosis and management[J]. *Drugs*, 2009, 69(8): 971 - 986
- 3 赵宏贤, 陈霞, 杨燕, 等. 糖尿病胃轻瘫大鼠胃平滑肌细胞超微结构变化[J]. *现代预防医学*, 2008, 35(9): 1764 - 1766
- 4 Bhetwal BP, An C, Baker SA, *et al.* Impaired contractile responses and altered expression and phosphorylation of Ca²⁺ sensitization proteins in gastric antrum smooth muscles from ob/ob mice[J]. *J Muscle Res Cell Motil*, 2013, 34(2): 137 - 149
- 5 Grover M, Farrugia G, Lurken MS, *et al.* Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology* [J]. 2011, 140(5): 1575 - 1585, e8
- 6 Wang XY, Huizinga JD, Diamond J, *et al.* Loss of intramuscular and submuscular interstitial cells of Cajal and associated enteric nerves is related to decreased gastric emptying in streptozotocin - induced diabetes[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(10): 1092 - 1095
- 7 Punkkinen J, Färkkilä M, Mätzke S, *et al.* Upper abdominal symptoms in patients with Type 1 diabetes: unrelated to impairment in gastric emptying caused by autonomic neuropathy[J]. *Diabet Med*, 2008, 25(5): 570 - 577
- 8 Frank JW, Saslow SB, Camilleri M, *et al.* Mechanisms of accelerated

g - astric emptying of liquids and hyperglycemia in patients[J]. *Gastroenterology*, 1995, 109(3): 755 - 765

- 9 田爱霞, 钱伟, 刘诗. 糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦 PSD95 和 Synapsin - I 的表达和意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(14): 1417 - 1421
- 10 Thazhath SS, Jones KL, Horowitz M. Diabetic gastroparesis: recent insights into pathophysiology and implications for management[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 7(2): 127 - 139
- 11 陈立, 张新风, 库宝庆. 自体血穴位注射治疗糖尿病胃轻瘫的疗效观察及对血浆胃动素、胃泌素的影响[J]. *针刺研究*, 2012, 37(3): 229 - 232
- 12 金宇. 胃泌素与胃动素在糖尿病研究中的意义[J]. *中医药学刊*, 2003, 21(5): 739 - 740
- 13 Shin A, Camilleri M, Busciglio I, *et al.* The ghrelin agonist rM - 131 accelerates gastric emptying of solids and reduces symptoms in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, Epubahead of print
- 14 Jun TY, Choi S, Yeum CH, *et al.* Substance P induces inward current and regulates pacemaker currents through tachykinin NK1 receptor in cultured interstitial cells of Cajal of murine small intestine[J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 495(1): 35242
- 15 Woerle HJ, Albrecht M, Linke R, *et al.* Impaired hyperglycemia - induced delay in gastric emptying in patients with type 1 diabetes deficient for islet amyloid polypeptide[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(12): 2325 - 2331
- 16 Horváth VJ, Vittal H, Ordög T. Reduced insulin and IGF - I signaling, not hyperglycemia, underlies the diabetes - associated depletion of interstitial cells of Cajal in the murine stomach[J]. *Diabetes*, 2005, 54(5): 1528 - 1533
- 17 David R, Tolinson, Natalie J, *et al.* Glucose neurotoxicity[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2008, 9(1): 36 - 45
- 18 刘瑶霞, 陈平. 高血糖神经毒性研究进展[J]. *西部医学*, 2009, 21(10): 1804 - 1808 (收稿日期: 2013 - 05 - 18)
(修回日期: 2013 - 06 - 25)

(上接第 155 页)

- 5 张继红, 任立群, 王彩芹, 等. MUC1、MUC2 在宫颈癌中的表达及其临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(7): 1227 - 1230
- 6 Tadashi T. Coexistence of early microinvasive endometrioid adenocarcinoma and CIN3 in the uterine cervix in a 32 - year - old Japanese woman [J]. *Diagnostic Pathology*, 2011, 6(51): 2 - 9
- 7 Baker AC, Grizzle WE, David C. Uterine cervical glandular lesions: differentiation using immunohistochemistry of mucins [A]//Hayat MA. *Methods of cancer diagnosis, therapy and prognosis* [M]. Springer, 2010, 6: 231 - 242
- 8 Baker AC, Eltoum I, Curry RO, *et al.* Mucinous expression in benign and neoplastic glandular lesions of the uterine cervix[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130: 1510 - 1515
- 9 Terada T. Coexistence of early microinvasive endometrioid adenocarcinoma and CIN3 in the uterine cervix in a 32 - year - old Japanese woman [J]. *Diagnostic Pathology* 2011, 6: 51
- 10 李亚里. 人乳头瘤病毒感染与宫颈癌前病变的临床研究进展[J]. *武警医学*, 2012, 23(2): 93 - 96
- 11 Sahraei M, Roy L, Curny JM, *et al.* MUC1 regulates PBGFA expression during pancreatic cancer progression [J]. *Oncogene*, 2012, 31(47): 4935 - 4945
- 12 Kin YB, Chung YW, Bae HS, *et al.* Circulating endothelial progenitor cells in gynecological cancer [J]. *J International Medical Research*, 2013, 41: 293 - 299
- 13 Samouelian V, Revillion F, Alloy N, *et al.* Measurement of mRNA of

11 biomarkers by RT - PCR to detect lymph node involvement in cervical cancer [J]. *Int J Biol Markers*, 2008, 23(2): 74 - 82

- 14 Togami S, Mitsuharu N. Expression of mucin antigens (MUC1 and MUC16) as a prognostic factor for mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2010, 36(3): 588 - 597
- 15 Gipson IK, Blalock T, Tisdale A, *et al.* MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human endometrium: In vitro evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence [J]. *Biol Reprod*, 2008, 78: 134 - 142
- 16 Mohebtash M, Tsang KY, Madan RA, *et al.* A pilot study of MUC - 1/CEA/TRICOM poxviral - based vaccine in patients with metastatic breast and ovarian cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 7164 - 7173
- 17 Torres MP, Chakraborty S, Soucek J, *et al.* Mucin - based targeted pancreatic cancer therapy [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(17): 2472 - 2481
- 18 Ponnusamy MP, Lakshmanan I, Jain M, *et al.* Muc4 mucin - induced epithelial to mesenchymal transition: a novel mechanism for metastasis of human ovarian cancer cells [J]. *Oncogene*, 2010, 29(42): 5741 - 5754
- 19 Schott AF, Barlow WE, Albain KS, *et al.* Phase II trial of simple oral therapy with capecitabine and cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer [J]. *Oncologist*, 2012, 17(2): 179 - 187 (收稿日期: 2013 - 06 - 09)
(修回日期: 2013 - 07 - 19)