

· 综 述 ·

糖尿病胃轻瘫的诊治进展

薛 瑶 综述, 刘纯伦[△] 审核

(重庆医科大学附属第一医院消化内科 400016)

关键词: 糖尿病胃轻瘫; 胃排空; 胃动力; 进展

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.25.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)25-3054-03

糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是糖尿病患者最常见的消化道并发症,主要表现为餐后上腹饱胀、恶心、呕吐、腹痛等症状,可导致糖尿病患者不可预测的血糖波动,加大糖尿病的控制难度,同时其消化道症状严重影响患者的生活质量。近年来糖尿病发病率迅速增加,DGP的发病率也不断增加,日益受到人们的重视。随着其发病机制研究的不断深入,近年来其诊断及治疗也取得了一些进展,本文就此作一综述。

1 DGP 的诊断方法

自 Kassander 在 1958 年提出 DGP 的概念开始,人们就不断研究 DGP 与胃排空之间的关系;由于诊断方法存在差别,国内外有关 DGP 发病率的报道差异较大,约 28%~65%糖尿病患者有胃排空延迟^[1-2];也有部分早期 DGP 患者存在胃排空加速^[3]。因此,胃排空率检测不仅是诊断 DGP 的主要手段,而且有助于临床医师对治疗方法进行选择。

1.1 放射性核素显像法 它是通过口服核素标记的固体或液体食物后由 X-闪烁仪扫描计数,分别测定 0、1、2、4 h 的胃排空率。固体试餐常用^{99m}Tc 硫胶体标记,液体试餐用同位素 In-DTPA 标记。一般认为在餐后 1 h 胃滞留大于 90%,2 h 胃滞留大于 60%,4 h 胃滞留大于 10%为胃排空延迟;具有无创、定量的特点,多数学者认为是检测胃排空的金标准。但它对人体有害、费用昂贵,难于被临床医师及患者接受,通常被用于临床科研方面。

1.2 超声检测法 患者摄入试验餐后三维超声仪连续地检测胃窦、胃体、幽门以及十二指肠的形态、体积的动态变化,依据一定计算方法确定胃排空速率。目前,学者多采用胃窦单切面积法检测胃排空,当胃窦的面积回到禁食状态,被认为胃排空已完成。Gentilcore 等^[4]应用超声检测液体胃排空率并同时与放射核素法比较,二者的胃排空率检测结果密切相关,且超声是一种安全、有效、非侵入性的检查方法。但它易受肥胖、胃肠内气体的干扰,且需要熟练的技师操作。超声检测法无法对固体食物的排空进行有效、准确的检测,而 DGP 患者主要表现为固体胃排空异常,超声检测法对 DGP 的诊断价值较小。

1.3 呼气试验 通过摄入¹³C 与中链甘油三酯(辛酸)标志的试验餐,在十二指肠被吸收,在肝脏代谢,氧化后形成¹³CO₂,最后测定¹³CO₂ 的量间接计算胃排空。¹³C 呼气试验是一种无放射性、无创的胃排空检测方法,研究表明与核素显像法相比,呼气试验对胃排空的检测结果仅有 86%的灵敏度及 80%的特异性^[5],可作为排除胃动力异常的临床筛选检查。

1.4 胃电图 (electrogastrography, EGG) EGG 是一种将电极放置在胃体、胃窦在体表的投影的相应部位,来检测胃肌电活动的方法。它是一种非侵入性、创伤性检查,可用于研究和评价与胃节律性有关的疾病,研究表明 DGP 患者 Cajal 细胞异常与 EGG 异常明显相关,与胃排空及 DGP 患者的症状无明显相关性^[6]。EGG 可被作为 DGP 的一种胃电节律异常的筛查

方法,但需与其他检查方法相结合,对全面了解患者胃电节律及运动之间的相关性有一定的意义。

1.5 胃生物阻抗测定法 胃是人体内比较容易提取阻抗信息的器官之一,应用生物阻抗技术和电子学技术,提取与胃动力学状况相对应的电特性及其变化信息,反映胃收缩、蠕动及排空过程中容积的变化^[7]。近 20 余年出现了新一代医学成像-电阻断层成像技术(electrical impedance tomography, EIT),它以人体组织、器官的电阻抗特性及其变化为依据,提取与人体生理、病理状态相关的组织或器官的电特性信息,以实时图像方式直接显示体内胃体的收缩和运动状况。研究表明 EIT 和阻抗测量方法均可跟踪胃内液体食物的排空,但是 EIT 方法受到人体和食物、运动的干扰小,得到的结果重复性更好,且与同时进行的闪烁扫描法试验结果有更好的相关性^[8-9]。EIT 代表了生物阻抗技术的发展方向,它具有功能成像,无损伤和医学图像监护三大突出优势,且有无创、廉价、操作简单和功能信息丰富等特点,能够全面、准确、无损伤检测胃动力,具有广阔的应用前景。

2 治 疗

DGP 是以胃动力和胃排空异常为主要特点,大多数 DGP 患者有明显的胃排空减慢,DGP 的治疗主要通过改善胃排空、加强血糖的长期调控及加强营养支持等方法,从而改善患者 DGP 症状。目前,促胃肠动力药物是治疗 DGP 最重要的方法之一,它被认为是治疗 DGP 的基石,不仅可改善 DGP 患者的症状及胃排空,而且可通过改善胃排空而有助于 DGP 患者血糖的调控^[10]。

2.1 基础治疗

2.1.1 饮食及营养支持治疗 由于 DGP 患者有不同程度的胃排空异常,所以,应以低脂、低纤维、少渣、流质为主,尽量避免摄入易形成胃石的食物,如柿子、桔子、可可、坚果等,餐后需进行适当运动 1~2 h,有助于胃排空。

2.1.2 积极控制血糖 糖尿病患者应平稳、持久控制血糖,高血糖可延缓胃的排空,控制血糖可以增加胃窦的收缩从而加速胃排空。糖尿病患者胃动力障碍发生率对糖化血红蛋白(HbA1c)异常有显著影响;空腹血糖水平与胃动力无明显关系^[11]。因此,在临床上应定期检测 HbA1c 的水平,使血糖长期控制在正常范围内。有报道对难治性 DGP 采用皮下持续输注胰岛素方法,DGP 患者的胃排空显著改善,患者住院率明显降低^[12],这可能与 DGP 患者的血糖及 HbA1c 水平长期保持在正常范围内有关,提示皮下持续输注胰岛素可能是难治性 DGP 的有效方法。

2.2 促动力药物治疗

2.2.1 多巴胺受体阻断剂 甲氧氯普胺是惟一通过 FDA 批准治疗 DGP 的一种促动力药物。主要是拮抗多巴胺-2(D2)受体,但也具有激动 5-HT₄ 受体的作用,它能改善 DGP 患者的

临床症状及胃排空异常。由于其能透过血脑屏障作用于中枢的 D2 受体,长期使用有引起焦虑、失眠、困倦、行动迟缓、高泌乳素血症的不良反应,因此,甲氧氯普胺被 FDA 批准仅可短期(4~12 周)使用。多潘立酮为另一种多巴胺受体拮抗剂,主要作用于周围型多巴胺受体,尤其是上消化道,加强胃的收缩,改善胃轻瘫的症状。由于它不通过血脑屏障,因此,无椎体外系的不良反应。有学者^[13]比较甲氧氯普胺和多潘立酮治疗胃轻瘫患者效果,结果表明它们在改善胃轻瘫症状方面无明显差异,用多潘立酮治疗的患者无椎体外系的反应。

2.2.2 胃动素受体激动剂 红霉素是一种大环内酯类的抗生素,也是胃动素受体激动剂,由于胃动素受体存在于胃及十二指肠,故红霉素对胃及十二指肠具有强烈的张力性收缩作用,加速胃的排空。DGP 患者在切断迷走神经和胃窦切除术后,红霉素仍可加快胃排空,但胃肠反应较重,长期使用会有肝脏损害、菌群失调及电解质紊乱等反应^[14]。有报道它可增加突发性心源性猝死的风险^[15],其使用受到了一定的限制。阿奇霉素也是大环内酯类的抗生素,可刺激胃窦收缩,加快胃排空。研究表明^[16]红霉素和阿奇霉素治疗胃轻瘫,都可促进胃排空,两者的 1/2 胃排空时间无明显差异,但阿奇霉素较红霉素心源性猝死的风险小,可能与阿奇霉素不经过 P450 途径排泄,其无药物之间的相互作用有关。米坦西诺(mitemincal, GM-611)是一种新的大环内酯类胃动素激动剂,具有促胃动力作用而没有抗生素活性。应用米坦西诺治疗 DGP 患者,较对照组可明显加快胃排空,但对恶心、呕吐等症状无明显改善作用^[17]。米坦西诺治疗 DGP 的效果还需要大量的临床试验进行证实。

2.2.3 5-HT₄ 受体激动剂 西沙必利是一种作用于肠肌间神经丛运动神经元的 5-HT₄ 受体,能够增加胃的排空,曾被国内外许多国家用作治疗糖尿病胃轻瘫的药物,由于可引起心脏 QT 间期明显延长,已经被淘汰。替加色罗是一种非选择性的 5-HT₄ 受体激动剂,有心肌缺氧的不良反应,其使用受到了限制。莫沙必利是一种新型的 5-HT₄ 受体激动剂,可加速胃排空,改善糖尿病胃轻瘫的症状。由于它对人类 eag 相关基因(HERG)心脏钾通道的亲和力作用极小,因此,导致恶性心律失常等的风险明显降低,故它在治疗胃轻瘫方面优于西沙必利,但有待大样本量临床研究证实。Naropride(ATI-7505)是一种高选择性、高亲和力的 5-HT₄ 受体激动剂,可以增加胃肠道的蠕动,加速胃排空,但是它对 HERG 以及其他 5-羟色胺受体无亲和力,且 Naropride 以及它的代谢产物都不会抑制或者诱导 CYP450,无心脏不良事件的风险^[18],可能成为将来治疗 DGP 的希望。

2.2.4 生长素激动剂 生长素是由胃底部黏膜的内分泌 X/A 样细胞分泌的内源性脑肠肽,是一种生长激素促分泌素受体的内源性配体。它可促进胃的排空,改善胃轻瘫的症状。最近有报道给予 DGP 患者生长素受体激动剂 TZP-101 治疗,胃排空加速,临床症状明显改善^[19],且安全性好、易耐受,可能成为将来治疗胃轻瘫的重要药物。

2.3 胃起搏治疗 胃电刺激(gastric electrical stimulation, GES)是通过外源性电刺激调控胃肌电活动来控制胃动力的一种方法。目前,采用的胃电刺激方法有 3 种:刺激频率与胃慢波活动频率相近,波宽为数十至数百毫秒的长脉冲低频刺激;刺激频率通常为正常胃慢波活动频率的数倍,波宽为数百微秒的短脉冲高频刺激;短脉冲刺激和低频组成、刺激脉冲中包含(叠加)一定数量的高频脉冲波的连续性电刺激。长脉冲胃电刺激能纠正胃电节律紊乱,因此,长脉冲胃电刺激是最常用的治疗 DGP 的胃电刺激方法。DGP 伴有 ICC 明显减少,使 DGP

患者胃电节律紊乱、胃排空减慢,长脉冲胃电刺激可促使 ICC-ENS 突触重塑和 ICC 表型逆转以及 ICC 再生,且间接促进胃电节律规律化,增加胃排空^[20]。但本课题组前期的临床研究发现 DGP 患者胃电和胃阻抗之间出现电-机械失耦联现象^[21],GES 治疗 DGP 的机制有待进一步研究。

2.4 肉毒菌素治疗 肉毒菌素是通过抑制神经肌肉接头的乙酰胆碱释放,从而使肌肉松弛。幽门痉挛是 DGP 患者的一种表现,因此,有学者在内镜下予以幽门内注射肉毒杆菌毒素来缓解幽门痉挛,促进胃排空,治疗糖尿病胃轻瘫患者。但近期一项研究表明^[22]幽门内注射肉毒杆菌毒素,与对照组相比较,它对 DGP 的症状以及胃排空的改善无明显差异。该治疗目前尚存在争议。

2.5 手术治疗 对于那些药物治疗无效,恶心、呕吐顽固且不能满足营养摄入量的糖尿病胃轻瘫患者,手术治疗是一种比较好的治疗方法。有幽门成形术、空肠造瘘术、胃窦切除术、胃造瘘术。研究表明空肠造瘘术能明显改善顽固性的恶心、呕吐症状以及营养物质的摄入^[23]。但这种方法是一种有创的方法,很难被患者所接受,故手术治疗 DGP 极少采用。

3 展 望

目前,对于糖尿病胃轻瘫的研究虽然取得了一定进展,且 DGP 的治疗方法在不断增多,促胃肠动力药物仍是 DGP 的首选治疗药物。新型药物如胃动素和生长素可能是未来治疗 DGP 的希望,有待大规模的临床试验进一步证实;深入研究 DGP 的发病机制是寻找有效治疗方法的关键。

参考文献:

- [1] Samsom M, Vermeijden JR, Smout AJ, et al. Prevalence of delayed gastric emptying in diabetic patients and relationship to dyspeptic symptoms; a prospective study in unselected diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(11): 3116-3122.
- [2] Jones KL, Russo A, Stevens JE, et al. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(7): 1264-1269.
- [3] Tomi S, Plazinska M, Zagorowicz E, et al. Gastric emptying disorders in diabetes mellitus [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2002, 108(3): 879-886.
- [4] Gentilcore D, Hausken T, Horowitz M, et al. Measurements of gastric emptying of low- and high-nutrient liquids using 3D ultrasonography and scintigraphy in healthy subjects[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2006, 18(12): 1062-1068.
- [5] Viramontes BE, Kim DY, Camilleri M, et al. Validation of a stable isotope gastric emptying test for normal, accelerated or delayed gastric emptying[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2001, 13(6): 567-574.
- [6] Lin Z, Sarosiek I, Forster J, et al. Association of the status of interstitial cells of Cajal and electrogastrogram parameters, gastric emptying and symptoms in patients with gastroparesis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(1): 56-61.
- [7] 赵舒,任超世. 无创检测与评价胃动力功能——生物电阻抗方法[J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(5): 465-469.
- [8] 任超世,王妍,赵舒. 电阻抗断层成像与胃排空和胃动力检测[J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16(8): 799-805.

- [9] Mangnall YF, Kerrigan DD, Johnson AG, et al. Applied potential tomography. Noninvasive method for measuring gastric emptying of a solid test meal[J]. *Dig Dis Sci*, 1991, 36(12):1680-1684.
- [10] Intagliata N, Koch KL. Gastroparesis in type 2 diabetes mellitus: prevalence, etiology, diagnosis, and treatment [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2007, 9(4):270-279.
- [11] 周成会, 刘纯伦, 李章勇, 等. 2 型糖尿病患者生物阻抗式胃动力的测定[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(7):568-571.
- [12] Sharma D, Morrison G, Joseph F, et al. The role of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with diabetic gastroparesis [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(11):2768-2770.
- [13] Patterson D, Abell T, Rothstein R, et al. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis[J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(5):1230-1234.
- [14] Ramirez B, Eaker EY, Drane WE, et al. Erythromycin enhances gastric emptying in patients with gastroparesis after vagotomy and antrectomy[J]. *Dig Dis Sci*, 1994, 39(11):2295-2300.
- [15] Ray WA, Murray KT, Meredith S, et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(11):1089-1096.
- [16] Larson JM, Tavakkoli A, Drane WE, et al. Advantages of azithromycin over erythromycin in improving the gastric emptying half-time in adult patients with gastroparesis [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2010, 16(4):407-413.
- [17] McCallum RW, Cynshi O. Clinical trial: effect of mitemincin (a motilin agonist) on gastric emptying in patients with gastroparesis - a randomized, multicentre, placebo-controlled study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(8):1121-1130.
- [18] Tack J, Camilleri M, Chang L, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT₄ agonists developed for gastrointestinal disorders[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(7):745-767.
- [19] Ejskjaer N, Dimcevski G, Wo J, et al. Safety and efficacy of ghrelin agonist TZP-101 in relieving symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized, placebo-controlled study[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(10):1069-1281.
- [20] 李翠萍. 胃电刺激对 ICC 表型及 ICC-ENS 突触连接可塑性的影响[D]. 华中科技大学, 2008.
- [21] 谢黎. 外源性干细胞因子对糖尿病胃轻瘫大鼠胃动力的影响及其机制的研究[D]. 重庆医科大学, 2011.
- [22] Friedenberg FK, Palit A, Parkman HP, et al. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103:416-423.
- [23] Jones MP, Maganti K. A systematic review of surgical therapy for gastroparesis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(10):2122-2129.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-03-22)

· 综 述 ·

妊娠相关 miRNA 的研究进展

饶明礼 综述, 刘 建[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

关键词: miRNA; 妊娠; 并发症

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.25.044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)25-3056-03

微小 RNA(miRNA)是一类内源性的小分子非编码单链 RNA,通过与 mRNA 的 3'非编码区(3'UTR)完全或不完全互补配对结合,引起靶 mRNA 的降解或翻译抑制,从而在转录后水平对靶基因进行负调控。miRNA 参与细胞的分化、发育、增殖、死亡等生命活动中的一系列重要进程,因此,miRNA 被应用于许多疾病发病机制探讨的研究。早期的学者们主要集中在将 miRNA 应用在肿瘤等多种疾病的研究当中,而近年来 miRNA 与妊娠关系的研究正逐渐得到重视。母体血浆中 miRNA 是母婴联系的重要途径^[1],研究证实一些胎盘 miRNA 有望成为妊娠及妊娠相关疾病诊断的标志物,在这些疾病的发生、发展中也起着重要的作用。因此,近年来 miRNA 逐渐成为围产医学领域研究的热点,本文就 miRNA 与妊娠相关的研究现状作一综述。

1 miRNA 与妊娠生理

在妊娠不同时期母体血浆 miRNA 表达种类和水平是动

态变化的,妊娠早、中、晚期分别表达 136、108 和 99 种 miRNAs,其中只有 90 种是始终出现的^[2],许多胎盘产生的 miRNA 在妊娠时出现在循环系统中,妊娠结束后则下调或消失^[1],这些研究提示 miRNA 对妊娠具有重要作用,并在妊娠的不同时期具有不同影响。

首先,miRNAs 的表达影响着胚胎着床。其机制可能是通过其关键酶 Ago2 和 Dicer1 调节 GW182 蛋白表达,而后者与胚胎着床有关^[3]。Li 等^[4]研究证实,有 4 种 miRNA 的改变和血清黄体酮水平及妊娠率有着密切联系。

而在妊娠过程中,miRNAs 则扮演着更为重要的角色。研究已证实 miRNA-17, miRNA-20a 和 miRNA-20b 对胎盘早期发生的重要作用,其机制是这 3 种 miRNA 有着相同的目标序列:滋养层细胞和上皮细胞中 EPHB4 和 phrin-B2,而 EPHB4 和 ephrin-B2 对胎盘早期发生具有重要作用^[5]。胎盘中 miRNA-16 和 miRNA-21 的表达与胎儿生长发育有关,这 2 种