

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.04.016

红霉素治疗糖尿病胃轻瘫对肠道菌群及循环炎症因子的影响*

邹瑞政, 刘畅, 王俊, 曾春兰

(重庆北部新区第一人民医院消化内科, 重庆 401121)

[摘要] **目的** 探讨红霉素治疗糖尿病胃轻瘫(DGP)疗效及对肠道菌群、循环炎症因子的影响。**方法** 将2012年1月至2014年12月该院收治的DGP患者68例,分为对照组和观察组各34例,在控制血糖水平达标的基础上,对照组给予莫沙比利(每次5 mg 口服,每天3次)治疗,观察组给予红霉素(每次0.25 g 口服,每天3次)治疗,比较两组患者胃轻瘫症状改善效果、肠道菌群数量及炎症因子等指标的变化。**结果** 对照组胃轻瘫改善总有效率为58.82%(20/34),观察组总有效率82.35%(28/34),二者比较差异有统计学意义($\chi^2=4.53, P=0.03$)。监测肠杆菌、肠球菌、乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌等肠道菌群数量变化,对照组治疗前、后上述肠道菌群数量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而观察组治疗前、后比较及与对照组治疗后比较,肠球菌菌落减少,拟杆菌菌落增加明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后肠道微生物定植抗力(CR)为(0.96±0.08),对照组CR为(1.07±0.08),二者比较差异无统计学意义($t=1.25, P=0.35$)。观察组治疗前、后TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组治疗前、后TNF- α 、INF- γ 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗后TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、INF- γ 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 红霉素治疗DGP效果明确,对肠道菌群影响有限,且能改善炎症状态,值得临床进一步应用。

[关键词] 糖尿病胃轻瘫;肠道菌群;炎症因子**[中图分类号]** R574.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)04-0478-03

Influence of erythromycin in treating diabetic gastroparesis on intestinal flora and circulation inflammatory factor*

Zou Ruizheng, Liu Chang, Wang Jun, Zeng Chunlan

(Department of Gastroenterology, First People's Hospital of Chongqing North New Zone, Chongqing 401121, China)

[Abstract] **Objective** To explore the influence of erythromycin in treating diabetic gastroparesis (DGP) on intestinal flora and circulation inflammatory factors. **Methods** Sixty-eight cases of DGP in our hospital from January 2012 to December 2014 were collected and randomly divided into the observation group and the control, 34 cases in each group. On the basis of controlling blood sugar levels, the control group was given oral mosapride (5 mg 3 times daily), while the observation group was given oral erythromycin (0.25 g 3 times daily). The improvement effects of DGP symptoms and the changes of intestinal flora number and inflammatory factors were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of gastroparesis improvement was 58.82% (20/34) in the control group and 82.35% (28/34) in the observation group, the difference between the two groups was statistically significant ($\chi^2=4.53, P=0.03$); in monitoring the intestinal flora changes of enterobacteria, enterococcus, lactobacillus, bifidobacterium and bacteroid, the control group had no statistical difference in above intestinal flora number between before and after treatment; but the enterococcus flora number after treatment in the observation group was decreased, while bacteroid flora was significantly increased, which showing statistical difference compared with after treatment in the control group ($P<0.05$). The intestinal microflora colonization resistance (CR) after treatment in the observation group was (0.96±0.08), which in the control group was (1.07±0.08), the difference between them was not statistically significant ($t=1.25, P=0.35$). The level of TNF- α , IL-6 and INF- γ levels in the observation group had statistical differences between before and after treatment ($P<0.05$); the TNF- α and INF- γ levels in the control group had statistical difference between before and after treatment ($P<0.05$) were statistically significant ($P<0.05$); the level of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and INF- γ levels in the two groups had statistical differences between before and after treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Erythromycin has obvious effect for treating DGP, has limited influence on the intestinal flora, can improve the inflammatory status, which is worthy to be further applied in clinic.

[Key words] diabetes gastroparesis; intestinal flora; inflammatory factor

糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是糖尿病常见的一种慢性并发症,渐进性出现胃动力低下和胃排空延迟,临床上表现为上腹胀、上腹不适、上腹痛、早饱、恶心、呕吐等,症状缺乏特异性^[1]。研究发现其发病机制与胃动素和胃泌素等胃肠道激素分泌功能紊乱密切相关,临床上一般采用多潘立酮、甲氧氯普胺、西沙必利等促胃肠动力药治疗DGP,治疗效

果不确定,但停药后易复发^[2]。近来研究发现红霉素等大环内酯类抗菌药具有促胃动素受体激动药活性,能够在一定程度上治疗胃轻瘫,但是长期应用的安全性尚未明确,且存在引起肠道菌群失调的风险^[3-4]。本研究在观察红霉素治疗DGP临床疗效的同时,探讨红霉素对DGP患者肠道菌群及循环炎症因子的影响。

* 基金项目:重庆市市级科研课题资助项目(20142225)。 作者简介:邹瑞政(1963—),副主任医师,大学本科,主要从事消化道疾病诊治研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经本院伦理委员会批准,收集本院 2012 年 1 月至 2014 年 12 月收治的 DGP 患者 68 例,入选标准:(1)符合 1999 年世界卫生组织(world health organization,WHO)糖尿病诊断标准;(2)具有早饱、腹胀、暖气、食欲缺乏、反酸、恶心、呕吐等胃轻瘫的临床表现;(3)胃轻瘫主要症状指数(gastroparesis cardinal symptom index,GCSI)评分大于 2 分者^[5-6]。排除标准:胃炎、消化性溃疡、消化道肿瘤等病变;临床排除肝、胆、胰、脾、肾的器质性疾病;肝胆、胃肠手术史;合并结缔组织病、多发性硬化等其他可能影响胃动力的全身疾病。68 例 DGP 患者中男 35 例,女 33 例;年龄 39~72 岁,平均(52.30±8.30)岁;糖尿病种类包括 1 型糖尿病 8 例,2 型糖尿病 60 例;糖尿病病程 4~21 年,平均(11.30±3.70)年;药物降糖方式包括口服降糖药物 13 例,注射胰岛素 31 例,联合应用 24 例;HbA1c 水平(7.30±2.10)%。采用随机数字表法均分为对照组和观察组(n=34),两组患者的年龄、性别构成、糖尿病一般情况等比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 入选患者均继续予饮食控制、运动锻炼、药物降糖等治疗,维持血糖水平平稳。对照组患者予以枸橼酸莫沙必利片(山东新华制药股份有限公司,批准文号:国药准字 H20031110)口服,每次 5 mg,每天 3 次;观察组给予红霉素胶囊(广东白云山制药股份有限公司,批准文号:国药准字 H44021101)口服,每次 0.25 g,每天 3 次。两组患者均在餐前 30 min 服用药物,疗程 4 周。

1.2.2 肠道菌群培养计数法 血清及粪便标本皆在住院进行治疗前 1 d 及疗程结束后次日采集标本,-80 °C 保存。具体方法是:取当日首次大便 8 g,置于无菌瓶,按照 10 倍连续稀释法采用生理盐水稀释至 10⁻⁸~10⁻¹。肠杆菌培养基、肠球菌培养基、乳酸杆菌培养基、双歧杆菌培养基、拟杆菌培养基均购自德国 Merck 公司。采用滴注法接种,肠杆菌、拟杆菌、双歧杆菌培养分别取 20 μL 10⁻⁴/10⁻⁵/10⁻⁶ 稀释度接种;肠球菌、乳酸杆菌分别取 20 μL 10⁻³/10⁻⁴/10⁻⁵ 稀释度接种于各自特殊培养基。厌氧菌专属培养基分别于手套式厌氧箱中培养 48 h,需氧菌分别置于常规恒温培养箱中培养 24 h。之后选取菌落梳理在 30~300 的培养基进行计数菌落,同一稀释度取平均数,按公式:菌落形成单位(colony-forming units,CFU)/g(mL)标本=平均菌落数×稀释倍数×50。所有培养基和厌氧菌常规生化结果均以国际标准菌种作为质控对比,根据菌体形态、菌落特征、菌落革兰染色特性进行菌群种属鉴别,用 KOH 法区别阴、阳难辨革兰染色菌落,将细菌鉴定到属水平。肠道微生物定植抗力(colonization resistance,CR)通过计算双歧杆菌与肠杆菌的对数值(log₁₀ CFU/g)比值进行计算,正常值大于 1,<1 说明肠道 CR 下降。

1.2.3 炎症因子检测 入选患者于治疗前后清晨空腹抽取静脉血 8 mL,2 000 g 离心 10 min,留取上层血清储存于-80 °C 冰箱待检测。采用 ELISA 法进行 TNF-α (EIA05749)、IL-1β (EIA05835)、IL-6(EIA05845)、INF-γ(EIA05824)检测,试剂盒均购自武汉新启迪生物科技有限公司,检测严格按照操作说明书进行。

1.2.4 疗效评价 分别对对照组及观察组治疗前后采用胃轻瘫症状严重指数表(gastroparesis cardinal symptom index,GC-SI)进行评分,该表由 3 个子量表(餐后腹胀/早饱、恶心呕吐、腹胀)、9 条常见的胃轻瘫症状(反胃、干呕、恶心呕吐、饱腹感、

易饱、餐后饱胀、纳差、腹胀、胃腹部明显增大)组成,患者被要求根据自己的经历将症状分为无、非常轻微、轻微、中等、严重、非常严重 6 级水平,分别评以 0、1、2、3、4、5 分。每个子量表的总分为该表条目的平均分,胃轻瘫总分则为 3 个子量表平均分,若其中一个子量表分数丢失,胃轻瘫总分将丢失,分数越高则表示胃轻瘫越严重。临床疗效评价如下:显效为胃轻瘫症状消失或基本消失,治疗后 GCSI 评分下降大于或等于 70%;有效为症状减轻或改善,GCSI 评分下降 50%~70%;无效为用药前后症状无明显改善,GCSI 评分下降小于 50%。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件包进行分析处理所获数据,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床治疗效果比较 两组患者治疗过程均顺利完成,两组患者均无明显不良反应,未发生影响继续治疗的严重不良反应。观察组红霉素治疗 DGP 总有效率 82.35%(28/34),对照组则为 58.82%(20/34),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.53, P=0.03$),见表 1。

表 1 两组患者临床治疗效果比较[n(%),n=34]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	12(35.29)	8(23.53)	14(41.18)	20(58.82)
观察组	13(38.24)	15(44.12)	6(17.65)	28(82.35) ^a

^a:*P*<0.05,与对照组比较。

2.2 两组患者治疗后对肠道菌群的影响 观察组治疗后 CR 为(0.96±0.08),对照组治疗后 CR 为(1.07±0.08),二者比较差异无统计学意义(*t*=1.25,*P*=0.35)。对照组治疗前、后及观察组与对照组治疗前分别比较肠杆菌、肠球菌、乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌等肠道菌群数量差异无统计学意义(*P*>0.05);观察组治疗后与对照组治疗后比较,肠球菌明显减少(*P*<0.05);拟杆菌菌落增加(*P*<0.05);观察组治疗后与治疗前比较,肠球菌数量下降,拟杆菌数量上升(*P*<0.05),见表 2。

表 2 两组患者治疗后对肠道菌群的影响 ($\bar{x} \pm s, \log_{10}$ CFU/g, n=34)

项目	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
肠杆菌	8.25±0.20	8.21±0.21	8.23±0.18	7.91±1.72
肠球菌	6.85±0.19	6.78±0.21	6.81±0.22	6.26±0.33 ^{ab}
乳酸杆菌	7.03±0.21	7.10±0.27	7.01±0.17	6.85±0.24
双歧杆菌	8.82±0.28	8.78±0.33	8.78±0.25	8.69±0.37
拟杆菌	8.43±0.17	8.20±0.22	8.52±0.21	8.93±0.17 ^{ab}

^a:*P*<0.05,与同组治疗前比较;^b:*P*<0.05,与对照组治疗后比较。

2.3 两组患者治疗前、后炎症因子变化的比较 两组患者治疗前 TNF-α、IL-1β、IL-6、INF-γ 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。与治疗前比较,对照组 TNF-α、INF-γ 降低(*P*<0.05),观察组 TNF-α、IL-1β、IL-6 降低(*P*<0.05);治疗后两组患者 TNF-α、IL-1β、IL-6、INF-γ 水平比较,差异有统计学意义

($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前、后炎症因子变化的比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

项目	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TNF- α	52.50 \pm 17.10	40.10 \pm 13.30 ^a	53.10 \pm 11.20	32.50 \pm 9.20 ^{ab}
IL- β	433.50 \pm 70.50	445.70 \pm 64.30	452.50 \pm 78.10	393.20 \pm 53.20 ^{ab}
IL-6	82.50 \pm 15.90	76.30 \pm 18.80	86.50 \pm 16.20	54.90 \pm 13.10 ^{ab}
INF- γ	83.70 \pm 16.50	69.60 \pm 18.70 ^{ab}	89.50 \pm 14.30	82.10 \pm 11.20 ^b

^a: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

3 讨论

DGP 主要表现为功能性消化不良, 以胃排空延迟为特征, 临床症状为腹胀、恶心、呕吐、食欲缺乏, 一般认为其发病机制主要与高血糖、糖尿病微血管病变、胃肠迷走神经病变、胃肠激素改变、胃窦-幽门-十二指肠运动失协调等因素有关^[7]。其中胃动素和胃泌素等胃肠激素分泌功能异常在其中起主要重要作用。胃动素属于一种多肽类激素, 主要由小肠分泌, 可以调节消化间期移行性复合运动, 提高细胞内钙离子水平, 加快胃肠道的蠕动, 提高胃肠道的排空的速度^[8-9]。DGP 的治疗除调节和稳定血糖外, 在临床上常使用胃肠动力药, 如胃肠道 D2 受体拮抗剂依托比利及 5-HT₃ 受体激动剂莫沙必利等, 由于糖尿病患者常出现末梢神经病变, 导致胃肠道黏膜下神经丛和肌间神经变性, 从而对临床上常用的胃肠动力药反应差, 临床效果不佳。在糖尿病患者中, 由于胃肠神经病变较常见, 此时, 争对胃肠道消化间期移行复合波 (migrating motor complex, MMC) 直接相关的胃动素的治疗, 显得十分重要。而红霉素就是一种较强的胃动素受体激动剂, 对 DGP 治疗的针对性强。临床上有用红霉素治疗功能性消化不良的报道, 疗程较佳。从本组资料可以看出使用红霉素治疗的观察组, 患者消化不良症状积分改善显著优于莫沙必利组 ($P < 0.05$), 显示出明显的优势, 且其价格低廉, 使用方便, 不良反应相对较少, 值得在临床上对 DGP 患者应用。

肠道微生态是近年来学者们非常关注的领域, 肠道菌群及肠道微生态与消化吸收、运动、分泌、肠神经系统调节及反射等密切相关^[10]; CR 于 1971 年由荷兰微生物学家 Vander waaij 教授提出, 是指宿主对外来菌在其肠道内定居的抵抗力^[11]; 既往研究表明肠杆菌是内毒素的主要来源, 能产生 NH₃、H₂S 等物质, 内毒素能短暂阻碍肠对水、电解质、葡萄糖以及氨基酸的吸收^[12]。本研究观察了红霉素治疗 DGP 时对肠道菌群的影响, 发现使用红霉素治疗 4 周后, 患者肠球菌等肠道菌群数量明显减少, 乳酸菌、双歧杆菌虽有下降, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而拟杆菌数量则明显增加, CR 则无明显改变, 表明红霉素治疗 DGP 时对肠道益生菌无明显影响, 未发生明显的菌群失衡。而肠杆菌被抑制后, 减少了内毒素的发生, 从而减轻肠道运动的干扰, 减少了内毒素对机体各器官功能的损害, 维护了机体的整体功能, 有利于 DGP 患者症状的改善。同时还发现 DGP 患者应用红霉素后 TNF- α 、IL-6、INF- γ 等炎症因子水平明显下降, 而此类炎症因子, 如 TNF- α 可在分子水平

影响了胃动素、胃泌素等胃肠激素的分泌释放, 其异常增高可能影响胃肠黏膜屏障的通透性, 引起内脏感觉障碍、胃肠功能异常^[13]。TNF- α 、IL-6、INF- γ 也同样通过众多分子通路影响到胃肠道黏膜的炎症发生, 黏膜屏障功能及感觉和动力。经过对 DGP 患者给予红霉素治疗后众多炎症因子下降, 减轻了胃肠道局部和全身的炎症, 从而使 DGP 患者的上腹胀、早饱、嗝气、恶心、呕吐等症状明显改善。

综上所述, 红霉素对 DGP 的患者治疗过程中, 它可以通过直接作用于胃动素受体调节肠道运动, 还可以通过降低肠球菌及肠杆菌数量, 减少内毒素血症, 进而减轻全身炎症反应, 从而发挥对 DGP 患者的治疗作用, 值得临床选用。

参考文献

- [1] Alam U, Asghar O, Malik RA. Diabetic gastroparesis: Therapeutic options[J]. Diabetes Ther, 2010, 1(1): 32-43.
- [2] 李霞. 糖尿病胃轻瘫的临床研究现状[J]. 辽东学院学报: 自然科学版, 2015(1): 61-65.
- [3] 厉挺. 2 型糖尿病胃轻瘫患者幽门螺杆菌感染情况观察[J]. 中国乡村医药, 2014(5): 59-60.
- [4] 潘梅丽, 叶超英, 潘勇莉, 等. 饮食护理干预对糖尿病性胃轻瘫患者胃排空时间的影响及疗效观察[J]. 中国现代医生, 2014, 52(12): 99-101.
- [5] Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, et al. Gastroparesis cardinal symptom index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms[J]. Qual Life Res, 2004, 13(4): 833-844.
- [6] 汪念, 陈捷. 胃轻瘫的研究进展[J]. 临床消化病杂志, 2014(3): 134-134, 135.
- [7] Duby JJ, Campbell RK, Setter SM, et al. Diabetic neuropathy: an intensive review[J]. Am J Health Syst Pharm, 2004, 61(2): 160-173.
- [8] 傅克模, 莫耘松, 王永亮. 香砂六君子汤对糖尿病胃轻瘫患者血清胃动素和胃泌素水平的影响及疗效观察[J]. 中国医药导报, 2014, 11(3): 108-110.
- [9] Yang M, Fang DC, Li QW, et al. Effects of gastric pacing on gastric emptying and plasma motilin[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(3): 419-423.
- [10] 童雨心, 梁迎春. 肠道微生物与人体健康研究进展[J]. 生物技术通讯, 2014, 25(6): 896-900.
- [11] Palmer C, Bik EM, Digiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota[J]. PLoS Biol, 2007, 5(7): e177.
- [12] 吴会玲, 娄侠, 段立志, 等. 糖尿病胃轻瘫患者胃泌素、胃动素水平的观察[J]. 临床荟萃, 2014(7): 800-801.
- [13] 王庆娥, 朱滢, 王云, 等. 糖尿病患者胃平滑肌细胞超微结构变化以及收缩蛋白表达与糖基化终末产物的关系[J]. 胃肠病学, 2014(12): 719-724.

(收稿日期: 2015-07-08 修回日期: 2015-10-11)