

糖尿病胃肠道并发症

张天成

■背景资料

糖尿病并发胃肠道疾病是糖尿病的常见并发症之一,其发病机制不清,可能与糖尿病自主神经病变、内分泌功能失调、胃肠微血管病变、幽门螺杆菌易感及糖尿病代谢紊乱等因素相关。临床上主要表现为消化系统症状,常诊断食道运动障碍、胃轻瘫、应激性溃疡和消化性溃疡、糖尿病性腹泻、糖尿病性便秘;须行相关辅助检查排除消化道原发疾病以明确。应尽早防治糖尿病,积极控制血糖,改善微循环,控制和改善内脏神经病变,同时予以对症治疗减轻症状。

张天成,上海市第一人民医院宝山分院消化内科 上海市 200940

通讯作者:张天成,200940,上海市第一人民医院宝山分院消化内科. zbh_9000510@yahoo.com.cn

收稿日期:2006-07-04 接受日期:2006-08-10

摘要

糖尿病并发胃肠道疾病是糖尿病的常见并发症,与糖尿病自主神经病变、内分泌功能失调、胃肠微血管病变、幽门螺杆菌易感及糖尿病代谢紊乱等因素相关。临床上表现为食道、胃、肠道病变,须行相关辅助检查排除消化道原发疾病以明确诊断。应在尽早防治糖尿病的基础上积极对症治疗。本文就此作一综述。

关键词: 糖尿病; 胃肠道; 并发症

张天成. 糖尿病胃肠道并发症. 世界华人消化杂志 2006;14(29):2868-2871

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2868.asp>

0 引言

糖尿病作为一种常见的内分泌疾病,以糖代谢障碍为主,随着其病程进展,易发生各种并发症,分为慢性和急性两类,而以慢性尤为重要,是严重影响患者生存质量以及致残致死的主要原因,可累及全身器官和组织。糖尿病消化系统并发症是糖尿病常见并发症之一,食道、胃肠、肝、胆等均可不同程度的累及并产生功能紊乱或(和)病变,临床表现不一,主要包括糖尿病性胃肠病、糖尿病性胆石和胆道感染、糖尿病性肝脏病变等。糖尿病胃肠病变发生率占糖尿病患者的1/2左右,有报道其中胃部病变占10%左右,腹泻和便秘各约占20%,因部分患者无临床表现,故临床就诊发病率比实际发病率低。

1 发病机制

1.1 自主神经病变 内脏自主神经包括迷走神经和交感神经2种,糖尿病患者自主神经病变发生率为20%-40%^[1],常与以下几点相关:(1)迷走神经和交感神经节发生退行性改变,进而引起胃肠蠕动功能和分泌功能下降,导致胃轻瘫、胃

潴留、便秘等;同时,因为内脏神经节的病变,导致迷走神经与交感神经电偶联异常,电偶联增强时使肠蠕动增加,产生腹泻,电偶联减弱时,则表现为便秘。(2)胃肠暴发峰电位减弱,影响胃肠的协调性运动,导致便秘等发生^[2]。

目前有多种关于自主神经病变学说:(1)多元醇通路学说:糖尿病时,多元醇通路活性增加,在醛糖还原酶作用下,产生一系列酶联反应,使神经细胞内山梨醇通路代谢上升,果糖生成增加,易致神经细胞水肿。(2)山梨醇-肌醇失常学说:糖尿病患者常有肌醇水平降低,代谢产物磷酸肌醇生成减少,致使神经元细胞膜上 K^+-Na^+-ATP 酶活性下降, Na^+ 在细胞内增加,导致神经节去极化减弱,神经传导速度下降或失去。(3)氧自由基学说:糖尿病患者糖代谢过程中可产生大量的超氧化物和过氧化氢,这些高度活性物质在神经组织中的增加使神经细胞膜磷脂内不饱和和磷脂酸发生过氧反应,导致一系列生化反应和结构改变,引起胃肠神经功能异常。(4)蛋白质非酶糖化学说:由于糖尿病患者过度糖化终末产物(AGEs)生成增加,其参与修饰神经细胞内蛋白质表达,引起神经元细胞功能障碍。

1.2 内分泌功能失调^[3] (1)胃泌素:胃泌素是一种简明结构的胃-肠-胰(GEP)激素,为血清中主要的循环激素之一,其生理作用包括促进胃酸分泌和营养胃黏膜并刺激胃黏膜生长、修复。当糖尿病患者伴有自主神经病变,迷走神经对胃泌素分泌调控作用减弱,致使出现高胃泌素血症,诱发胃炎和溃疡等。(2)胃动素:胃动素系22个氨基酸多肽组成,主要由十二指肠及空肠黏膜分泌,结肠和远端小肠也有少量分泌,在消化间期时血中含量最高,以促进胃肠内未消化食物残渣排空。糖尿病患者迷走神经病变时,胃动素分泌下降,导致胃动力障碍发生。(3)胰高血糖素:胰高血糖素是胰腺A细胞分泌的一种29氨基酸残基单链多肽,参与抑制胃、小肠、结肠张力及蠕动,抑制胆囊收缩和胰外分泌以及抑制肠道对水、盐的吸收。自主神经病变引起其分泌量改变,容易导致腹泻和便秘等肠道并发

症的发生。(4)胆囊收缩素:由十二指肠和空肠黏膜中I细胞或CCK细胞分泌,有刺激胰岛素、胰消化酶合成和分泌、胆囊收缩、Oddi氏括约肌舒张等作用,同时CCK神经也参与胃肠道功能调节。糖尿病自主神经病变时,胆囊收缩素分泌障碍,引起和加重相关消化系症状或疾病。(5)胰多肽:为36氨基酸多肽,由胰PP细胞分泌,是强力胰腺外分泌抑制剂,对胰液外分泌起重要的负调控作用。糖尿病患者常有胃多肽分泌障碍。(6)生长抑素:其活性成分为小环状14肽,主要由神经核分泌合成,少量D细胞分泌,参与抑制胃液、胃酸、胰液、肝胆汁、消化酶等分泌,抑制消化道多肽类激素的分泌,抑制胃肠蠕动和对葡萄糖、果糖的吸收。糖尿病患者大多有生长抑素分泌下降。(7)P物质:是第一个发现的一种脑肠肽,由十一个氨基酸残基组成,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,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^[4]。

1.3 胃肠微血管病变和血流变异常及血液理化改变 糖尿病患者微血管病变主要表现为血管基底膜糖蛋白沉积引起血管壁增厚,伴有内皮细胞增生,使血管管腔狭窄,形态扭曲,加上高血糖引起的血黏滞度升高和血小板、红细胞聚集增加,容易引起血流减慢,甚至于导致血栓形成或血管闭塞,导致胃肠黏膜水肿、糜烂和溃疡。胃肠微血管病变和血流变异常发生与蛋白激酶C(PKC)活性增加有关,PKC活化是糖尿病血管并发症的重要生化机制:(1)细胞内PKC通路参与血管功能调节,包括血管舒缩、通透性、基底膜再生、内皮细胞生长、血管再生、血流动力学和血凝机制等;(2)参与NO生成调节:一方面抑制NO合成酶的活性,使NO生成减少,另一方面又可抑制NO介导的cGMP生成,导致微血管动力学改变;(3)通过调节V-W因子的分泌,增加PAI-1含量和活性,增强血小板功能,使糖尿病患者血液高凝和高黏滞度。过度糖化终末产物(AGEs)在血管中长期蓄积,以共价键的形式与蛋白质相结合,在微血管和血流异常时,使胶原蛋白和血浆蛋白之间发生不可逆性交联,导致微血管基底膜增厚,血流变更加异常,甚至于血管腔阻塞。糖尿病血液易产生高凝状态,进一步加重了器官和组织的缺氧,这主要与血液理化改变有关,如高血脂、高血糖、低氧血症、血小板黏附增加等。

1.4 幽门螺杆菌感染 有研究表明,糖尿病胃轻瘫患者幽门螺杆菌感染率为75.56%,远高于糖尿病无胃轻瘫患者的幽门螺杆菌感染率的43.85%,后者感染率与普通正常人群接近,提示幽门螺杆菌与糖尿病胃轻瘫相关^[5]。

1.5 胆酸吸收障碍 因糖尿病患者胆汁酸吸收不良,排泄增加,加之其有刺激肠道蠕动作用,故常易导致腹泻。

1.6 胰腺外分泌功能障碍 胰腺内分泌激素有促进胰腺腺泡生长的作用,特别是胰岛素,当胰岛素分泌不足时,糖尿病患者常有不同程度的外分泌功能障碍,表现为脂肪吸收不良性腹泻。

1.7 酮症酸中毒 酮症酸中毒时,患者常伴有中毒产物增加、低氧血症、水电解质平衡紊乱等,使胃黏膜微循环障碍,产生缺血缺氧,引起胃黏膜广泛充血、水肿、糜烂、出血,甚至于产生溃疡。

2 临床表现

2.1 食道 大多数患者无食道症状,为亚临床表现。有症状者,与食道动力障碍有关,通常表现为:胸骨后不适、返酸、嗝气,更有甚者发生吞咽困难。

2.2 胃 (1)糖尿病性胃轻瘫:1/3左右的糖尿病患者出现胃轻瘫,老年糖尿病患者发病率更高,可达70%左右,主要表现为胃动力障碍、排空延迟所致的上腹胀、早饱、嗝气或模糊不清的上腹不适感,严重者出现恶心、呕吐,表现为胃潴留、胃扩张等。Jones *et al*研究发现,上腹饱胀感与胃轻瘫明显相关,且胃排空延迟女性患者明显高于男性^[6]。(2)应激性溃疡:在应激状态下(如感染、创伤、手术等),患者因胃黏膜缺血、血流量下降、胃黏膜黏液分泌下降、上皮更新速度减慢、前列腺素生成减少、胃酸作用可导致上腹痛、呕吐咖啡色液体、黑便并伴有头晕、乏力出汗、口干等失血表现,更有甚者发生失血性休克。(3)消化性溃疡:在糖尿病患者中,可发生消化性溃疡,主要为胃溃疡,十二指肠发生率低,这可能与低胃酸分泌有关。

2.3 肠道 (1)糖尿病性腹泻:糖尿病性腹泻主要与糖尿病所致内脏植物神经变性有关,也可因小肠内细菌异常繁殖所致。多表现为间歇性水样泻或脂肪泻,有时腹泻与便秘交替出现,也可表现为顽固性水样泻,往往无明显诱因且以夜间多发。大多数患者伴有周围神经性病变(包括肌张力下降、腱反射减弱、四肢末梢感觉异常等)

和自主神经病变(瞳孔对光反射减弱、多汗、尿潴留、大便失禁等),多发生于长期胰岛素依赖型糖尿病患者,且血糖控制不良者。(2)糖尿病性便秘:糖尿病性便秘是糖尿病患者中常见的消化道症状之一,约2/3的糖尿病患者有便秘史,糖尿病并发广泛神经病变患者便秘发生率约90%,主要因结肠动力障碍所致,有的患者表现为结肠扩张,甚至肠梗阻^[4]。

3 诊断与鉴别诊断

诊断原则:有明确的糖尿病病史,需除外胃肠道自身的器质性病变、其他系统疾病和药物反应、精神因素等影响。(1)食道运动障碍:通过食道测压确诊并需胸部X线或CT、食道吞钡或胃镜检查除外食道本身及其周围占位性病变或者器质性病变,如食道炎、食道癌、纵隔肿瘤等。(2)胃轻瘫:双核素固体和液体食物排空时间检查被认为是诊断本病的金标准^[7],有报道B超和胃肠电图也可作出诊断,但首先需上消化道钡餐或胃镜等检查排除消化道器质性病变和其他全身性疾病。(3)应激性溃疡和消化性溃疡:均须通过胃镜检查确诊。应激性溃疡镜下表现为:胃窦或胃角充血、水肿糜烂、出血,消化性溃疡应注意与胃癌、胃淋巴瘤等相鉴别。(4)糖尿病性腹泻:因糖尿病性腹泻无特异性,故诊断需除外其他原因所致,如肠源性、胰源性、肝胆源性和其他全身性疾病,必要时小肠镜或胶囊内镜检查除外小肠病变。(5)糖尿病性便秘:诊断为排除性,钡灌肠、肠镜除外结肠器质性病变如克罗恩病、结肠炎、结肠癌等后方可确诊^[8]。

4 治疗

原则:由于糖尿病胃肠病变的发生与血糖控制不良、微循环病变、自主神经变性等密切相关,故治疗上需考虑:积极控制血糖,改善微循环,控制和改善内脏神经病变。

4.1 食道运动障碍 (1)积极控制血糖。(2)饮食治疗:采用低脂低糖高纤维素饮食。(3)药物治疗:上腹烧灼感者,可加用抗酸剂(H₂受体抑制剂或质子泵抑制剂);上腹饱胀感者,可加用胃动力药(如吗丁啉等),若并发有霉菌感染需加用抗霉菌药等。

4.2 胃轻瘫 (1)控制血糖。(2)饮食治疗。(3)营养神经: B族维生素、肌醇片等。(4)对症治疗:中枢和外周多巴胺受体拮抗剂,胃复安,一般采用10-20 mg, tid; 吗丁啉, 常用剂量10-20 mg, tid。

胃动素受体激动剂,一般采用红霉素, 200 mg, qd。(5)呕吐剧烈伴有脱水患者,应积极纠正水电解质平衡。(6)幽门螺杆菌根除治疗:一般采用质子泵抑制剂加甲硝唑、阿莫西林和克拉霉素等3种抗生素中的任意2种组成三联方案的1 wk疗法,青霉素过敏者,采用不选用阿莫西林的三联方案,根治失败者,可加用铋制剂等组成四联用药方案。(7)手术: Watkins *et al*发现胃切除术能明显缓解糖尿病胃轻瘫所致的难治性呕吐且无反弹^[9]。

4.3 应激性溃疡 积极去除诱因,加用抗酸类针剂药物(H₂受体抑制剂或质子泵抑制剂),病情严重者,应禁食、胃肠减压,补液、输血等抗休克治疗。

4.4 消化性溃疡 治疗以抑酸、保护胃黏膜为主,有饱胀者,加用胃动力药(吗丁啉),幽门螺杆菌阳性者,需根除治疗:一般采用质子泵抑制剂加甲硝唑、阿莫西林和克拉霉素等3种抗生素中的任意两种组成三联方案的2 wk疗法,青霉素过敏者,采用不选用阿莫西林的三联方案,根治失败者,可加用铋制剂等组成四联用药方案。

4.5 糖尿病性腹泻 除积极控制血糖、营养神经、饮食治疗外,并发感染者需加用抗生素,一般选用抗革兰氏阴性菌和厌氧菌类药物,如青霉素、甲硝唑等。其他药物治疗包括:思密达,得每通胶囊,消胆胺,生长抑素等。

4.6 糖尿病性便秘 高纤维素饮食配合促动力药(西沙比利等)以及改善大便性状类药物(福松等)进行治疗,效果欠佳和顽固性便秘者可结合直肠电生理反馈治疗。

5 预防

糖尿病胃肠病变患者应积极进行二级和三级预防,在积极控制血糖的情况下,尽量避免诱发因素,如感染、外伤等,同时患者应在医生的指导下合理饮食、用药、控制体质量等,以有效控制疾病进展。

6 参考文献

- 1 Vinik A, Mitchell B. Clinical aspects of diabetic neuropathies. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 223-253
- 2 刘剑锋. 糖尿病性胃肠病变的胃肠动力学改变.《国外医学》内分泌学分册 1995; 15: 195-196
- 3 萧树东. 江绍基胃肠病学. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 55-60
- 4 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: 519-521
- 5 张春芳, 赵文. 2型糖尿病患者与幽门螺杆菌感染. 医师进修杂志 2002; 25: 26-27

- 6 Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1264-1269
- 7 Toseetti C, Stanghellini V, Tucci A, Poli L, Salvioli B, Biasco G, Paparo GF, Levorato M, Corinaldesi R. Gastric emptying and dyspeptic symptoms in patients with nonautoimmune fundic atrophic gastritis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 252-257
- 8 卞贺龄. 内科疾病鉴别诊断学. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 321-323
- 9 Watkins PJ, Buxton-Thomas MS, Howard ER. Long-term outcome after gastrectomy for intractable diabetic gastroparesis. *Diabet Med* 2003; 20: 58-63

电编 张敏 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

中国中西医结合学会第九次全国中西医结合 影像学术交流大会

本刊讯 兹定于2007-05-10/14, 在泰安市泰山饭店召开中国中西医结合学会影像学专业委员会第九次学术会议暨全国中西医结合影像诊断与研究学习班. 欢迎相关领域研究人员、医师与会交流经验. 现将有关征文事项通知如下:

1 征文内容及类别

大会征集内容包括: (1)中西医结合影像学的基础与临床应用研究; (2)影像学(包括X线、CT、MRI、USG及核素等)的临床应用; (3)介入技术的临床应用; (4)其他传统医学, 如针灸等方面的影像学研究及有关信息的交流; (5)影像学最新进展介绍及有关信息的发布. 文章内容可涉及: 有创新意义的实验研究、临床论著、综述、技术交流、经验介绍及临床病例报告、短篇、个案等.

2 征文要求

来稿请寄3000字左右全文及300字左右摘要各一份, 统一用A4纸打印并附3.5寸Word文档软盘(发E-mail者可不交软盘). 软盘文件名或E-mail的主题请注明“中西医影像学术会议征文”; 来稿必须附单位介绍信, 注明论文作者署名无争议、不涉及保密、无一稿多投. 已在全国公开发行的刊物上发表的论文不再采用; 稿件请自留底稿, 概不退稿.

3 联系方式及截止日期

山东省济南市文化西路42号《中国中西医结合影像学杂志》编辑部. 邮编: 250011; 电话: 0531-82950414-6689; E-mail: yxjb@163.com; ljb@sdzydfy.com. 2006-12-30截止收稿, 以当地邮戳为准.

4 其他

大会同期将举办国家级继续教育项目: 中国中西医结合影像学诊断与研究学习班. 届时将邀请国内知名专家前来讲学, 并授予国家级继续教育学分.