

• 综述 •

胃肠激素与危重症胃肠功能障碍的研究进展

赵平(综述) 凌亦凌(审校)

【关键词】 胃肠激素; 危重症; 胃肠功能障碍

危重症患者易发生胃肠功能障碍及胃肠功能衰竭。胃肠功能障碍也被认为是多器官功能障碍综合征(MODS)的启动因素之一。及早发现胃肠功能障碍是防止病情发展的关键。故寻找胃肠功能衰竭早期诊断指标、胃肠动力异常时各种胃肠激素的变化有着重要的临床意义。近年来,胃肠激素的研究进展非常迅速,在临床上日益显示出其重要性,现将近年来胃肠激素与危重症患者胃肠功能障碍的研究进展综述如下。

1 胃动素(motilin, MTL)

MTL是由22个氨基酸残基组成的直链多肽,主要由位于十二指肠和空肠上段黏膜内的M细胞分泌,是促进胃肠运动的胃肠激素。它作用于平滑肌上的胃动素受体,导致胃肠平滑肌收缩。研究表明,MTL的主要生理作用是引发消化间期移行性复合运动(migrating motor complex, MMC)^[1]。MMC不同时相血浆MTL呈周期性变化,血浆MTL的峰值出现在MMCⅢ相,若给予外源性MTL抗血清可阻断这一作用。胃壁和十二指肠的肌间神经丛内有MTL神经元和神经纤维存在。研究现已证明,MTL是MMC的启动因素;MTL可直接使胃、十二指肠平滑肌收缩;超过生理剂量时可使结肠收缩;并可促进胆囊收缩,其节律与胃肠道一致;可使食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)收缩,并可被阿托品和六甲季铵阻断。红霉素及其衍生物和胃动素受体有交叉反应,对胃动素受体具有激动作用,并刺激内源性胃动素释放。

陈永前等^[2]报道,小儿危重组MTL较非危重组及正常对照组明显增高,而极危重组则明显下降。缺血、缺氧时胃肠

基金项目:河北省科技厅科技攻关项目(42761213);河北省中医药管理局科研基金资助项目(2004045)

作者单位:050071 石家庄,河北省人民医院ICU

作者简介:赵平(1958-),女(汉族),河南人,主任医师。

黏膜最易受累,胃肠蠕动减少,机体调动代偿机制使MTL分泌增加,促进胃肠蠕动。当胃肠低血流灌注不能及时改善、胃肠黏膜损害进一步加重、胃肠分泌细胞逐渐丧失分泌功能,会导致MTL分泌明显减少,胃肠运动减弱,出现腹胀、肠鸣音减低,甚至呕血、便血等胃肠功能障碍或衰竭表现。

2 胃泌素(gastrin, GAS)

GAS是含有17个氨基酸的多肽,由位于胃窦和十二指肠的G细胞分泌,其生理作用为促进胃酸分泌、促进消化道黏膜生长等。它对胃肠运动具有中度刺激作用,能提高幽门泵的活动,使幽门舒张而促进胃排空,还可直接刺激胃肠平滑肌细胞收缩。已知的GAS刺激因素包括:①幽门窦和小肠上段pH值的升高;②乙醇及相应氨基酸等食物引起的化学刺激;③胃容纳食物引起胃内压增高的物理刺激;④迷走神经及胃肠黏膜神经丛介导的神经性刺激。

危重症时机体对应激反应大量释放应激激素,如促肾上腺皮质激素、糖皮质激素、肾上腺素等。而应激激素释放又会引起胃肠肽水平的变化。研究表明,肾上腺素能促进GAS、胰高血糖素、生长抑素的释放^[3]。同时应激状态下也可引起GAS分泌增加。GAS刺激胃酸分泌,在引起消化道应激损伤的诸多因素中,胃酸分泌增多被认为是黏膜损伤发病机制的一个重要因素。因此危重患者易发生消化道出血,可能与高胃泌素血症促使胃酸分泌增多,导致胃黏膜损伤有关。陈永前等^[2]报道,小儿危重症随病情的加重,GAS水平有逐渐增高的趋势,胃肠功能障碍组较非胃肠功能障碍组及正常对照组明显增高,造成小儿应激性溃疡。李伟等^[4]报道,腹外科MODS患者血清GAS水平下降,这势必影响其对胃肠道的刺激、减少胃酸及胃蛋白酶的分泌,胃黏膜的保护作用减弱,胃肠道对细菌、内毒素的排除作用降低,从而增加细菌及内毒素移位的机会。随着病情好转,GAS

水平下降。徐华等^[5]报道,新生儿重度窒息后血中GAS和MTL水平均明显低于对照组。可能的解释为患者年龄和病情发展阶段不同而检测结果不同。

3 生长抑素(somatostatin, SS)

SS主要由胰岛、胃肠黏膜中的D细胞分泌。该激素有多种分子形式,主要有14个氨基酸残基组成的SS和28个氨基酸残基组成的SS。此外,中枢神经系统也有SS分泌,中枢神经系统分泌SS可加速胃排空,该作用主要由迷走神经运动核内受体5所介导,通过胆碱能神经传入纤维作用于胃肠道。在外周系统,该激素为抑制性激素,可抑制胃固体排空,抑制胃张力性收缩,缩小进餐前后胃容量改变,延长小肠和结肠转运时间。SS可抑制绝大多数的胃肠激素分泌,同时可抑制胃酸分泌、胃肠运动及胆囊收缩等^[6,7]。赵平等^[1]研究证实,静脉注射(静注)SS可缩短正常人MMC周期,减低MMC传导速度和血浆MTL水平,SS可诱发起源于十二指肠的类似MMCⅢ相收缩。虽然有关SS对消化期间MMC作用机制的研究较多,但由于动物和人类的种属差异,SS对人胃肠功能的确切作用仍有待于进一步研究。SS及其相关类似物的研究引起颇多关注。目前广泛应用于急性胰腺炎(AP)的治疗。研究发现,奥曲肽(OCT)能明显改善大鼠多器官功能衰竭时的脏器功能和病理改变,认为OCT通过减少肠黏膜肥大细胞释放组胺和肿瘤坏死因子,抑制淋巴细胞巢,增强免疫细胞功能^[8]。解放军一五二医院通过探讨OCT对门静脉高压症、AP患者肠道通透性的改变,发现OCT可能对肠黏膜屏障功能障碍不存在影响^[8]。观察腹外科MODS患者发现血浆SS水平无明显变化^[4]。

4 血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)

VIP是一种碱性肠肽,由28个氨基酸残基组成,在胃肠道中含量最高。VIP是抑制胃肠运动的主要激素之一,具有

松弛消化道括约肌、减慢胃排空、抑制小肠运动、参与结肠扩张和疼痛刺激导致的胃反射性松弛。VIP 对消化道平滑肌的舒张作用是直接通过 VIP 或间接通过一氧化氮(NO)、 γ -氨基丁酸来实现。

VIP 对食管平滑肌也有松弛作用。在贲门失迟缓症患者中, VIP 浓度和含 VIP 的神经纤维含量减少或缺乏, 引起 LES 舒张障碍。赵国海等^[9]研究证实, VIP 和 NO 之间在调节胃肠道平滑肌时是相互影响、相互作用的。VIP 的释放部分依赖 NO 的产生, NO 的产生要通过 VIP 对肌细胞的作用来实现, 并且其作用也可被 VIP 拮抗剂所抑制。徐敏等^[10]报道, AP 胃肠功能障碍时血清 VIP 水平升高。胃肠功能障碍患者血清 VIP 水平应用大黄后较应用前下降^[11]。

5 胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)

CCK 在胃肠道内有激素和神经肽两种存在形式, 前者主要由小肠黏膜中的内分泌细胞产生, 后者则广泛存在于全胃肠道肌间神经丛的神经纤维中。其释放发生于进餐后, 十二指肠黏膜受营养物质的刺激释放 CCK, 增加胆汁分泌, 引发胆囊收缩, 同时抑制进餐后胃底舒张和胃排空。目前, 已经证实 CCK 是胃排空和摄食的生理性抑制因子^[12]。

Higham 等^[13]报道, CCK 和胃窦动力是决定胃排空的主要因素。胃窦的神经支配对正常液体和固体的排空是最基础的, 但是由 CCK 产生胃排空的抑制并不依赖于胃窦神经元。CCK 调节胃排空的作用在远端胃, 远端小肠平滑肌含有丰富的 CCK 神经元, 外源性 CCK 可以引起小肠动力增强及通过时间缩短。徐敏等^[10]研究表明, AP 时血清 CCK 水平降低。

6 降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)

CGRP 是一种含有 37 个氨基酸的神经肽, 广泛分布于中枢神经系统和外周系统。CGRP 对大部分胃肠道运动都有抑制作用, 主要是对平滑肌的直接作用。CGRP 对静息状态回肠的收缩作用是通过肌肉神经丛释放乙酰胆碱而实现的。但 CGRP 引起的肌肉松弛作用比收缩作用强 10 倍, 可抑制胆囊和胆管的收缩。CGRP 有 I 型和 II 型两种受体, 对胃肠道运动的影响主要通过 I 型受体, II 型受体主要参与对血管的扩张作用。

研究表明, 贲门失迟缓症患者远端

食管缺乏蠕动和 LES 松弛障碍, 部分与 LES 内 CGRP 以及 CGRP 神经纤维含量减少有关^[14]。CGRP 对动物和人类腹部手术后胃排空延迟起部分作用, 腹部手术后胃体运动明显减弱, 胃内压明显下降, 给予无热量溶液胃排空明显延迟。术前静注 CGRP 抗体能逆转术后胃运动减弱、胃排空延迟, 表明 CGRP 和内脏脊髓传入神经部分参与介导腹部手术后胃排空延迟。静脉和腹腔注射 CGRP 可抑制大鼠小肠的蠕动, 使小肠转运时间延长。CGRP 也是术后结肠运动减弱的重要介质^[15]。

7 P 物质(Substance P, SP)

SP 是由 11 个氨基酸残基组成的多肽, 作为一种重要的胃肠肽, 广泛地分布于肠神经系统和整个胃肠道, 也可以激素形式作为神经递质参与胃肠运动调整, 可刺激几乎所有的消化道平滑肌收缩, 特别是对空肠、回肠和结肠平滑肌。外源性 SP 可使处于消化间期狗的胃体和胃窦收缩, 阿托品可抑制这种收缩。SP 可使胃幽门压力增高。研究发现, SP 以剂量依赖形式增加正常人 MMC II 相活动, 高剂量时收缩频率轻微增加, 但不改变动力指数和收缩幅度^[16]。

赵平等^[17]研究表明, MMC II 相血浆 SP 水平明显高于 MMC I 相和 II 相。推测 SP 可能参与调节人消化间期 MMC。

杜立峰等^[17]研究发现, 与便秘有关的胃肠功能障碍中, SP 质量浓度下降; 与腹泻有关的疾病中, SP 质量浓度增加; SP 可能与糖尿病患者的胃肠功能障碍有关。朱金照等^[18]报告, 中药大腹皮促胃肠动力作用与胃肠道 SP 的分布增加及 VIP 的分布减少存在着密切关系。

8 胰高血糖素样肽(glucagon like peptide, GLP-1)

GLP-1 主要来源于胰高血糖素原(proglucagon, PG), 在哺乳动物中单一的胰岛素基因编码共同的前体, 即 PG。这是一种由 160 多个氨基酸组成的多肽。由胰腺分泌, 进餐后释放, 对胃排空有强烈的抑制作用。该激素可显著缩短消化间期和进餐后胃、十二指肠收缩运动的频率和幅度, 增加幽门的张力和压力波幅。可能是 GLP-1 抑制胃排空的机制。此外, 还显著延长小肠和结肠的传输时间^[12, 19]。生理状态下, 有助于营养物质的吸收; 而病理状态下, 如相关内分泌肿瘤患者, 该激素水平的升高则与患

者的顽固性便秘有关。钟纪茵等^[20]报道, 危重病患儿出现胃肠功能衰竭, 血中 GLP-1 水平均高于无胃肠功能衰竭者, 病情好转者 GLP-1 水平下降。临床实验表明, 应激状态下, GLP 水平的升高与病情严重程度呈正相关, GLP 越高, 预后越差^[32]。

9 NO

NO 是以 L-精氨酸为底物, 在还原性辅酶 II 等因子的辅助下, 由一氧化氮合酶(NOS)催化而成。NO 在体内分布很广, 它是一种非胆碱能、非肾上腺能神经的抑制性递质。近年来大量的研究表明, NO 对胃肠 MMC 有重要的调节作用^[1]。有研究发现, 在餐后静注 NOS 抑制剂(L-NAME), 可诱发大鼠类似空腹状态下的 MMC 形式; 注入 NO 供体硝普钠, 则中断小肠 MMC 的周期, 诱发进食后小肠运动, 同时注入 L-精氨酸和 L-NAME, 能消除 L-NAME 的作用, 而 D-精氨酸无此作用^[1]。许多研究表明, MTL、SS 等对胃肠 MMC 的作用也是通过减少 NO 的生成来实现的^[21, 22]。到目前为止, NO 对胃肠 MMC 作用的确切机制仍不清楚。

国内外学者表明, 食管下段 NO 含量的异常与 LES 的功能密切相关^[23]。检测反流性食管炎患者食管下段 NO 的含量明显增高, 故 LES 的张力下降, 胃内容物容易反流入食管。Wang 等^[24]报道, 儿童假性肠梗阻时 NO 含量增高, 导致平滑肌舒张, 肠道动力减弱, 从而出现肠梗阻症状。徐华等^[5]报道, 窒息后新生儿血中 NO 含量升高。

综上所述, 胃肠激素与胃酸调节和胃肠运动功能密切相关。增强胃排空的主要胃肠激素包括 MTL、SP、生长素、GAS、CCK、神经降压肽、内皮素等、而 SS、VIP、GLP-1、CGRP、酪酪肽、神经肽 Y、促胰液素、降钙素、甘丙肽等则可能与减弱胃排空有关。目前, 对危重症成人胃肠功能障碍时胃肠激素水平及其变化研究报导甚少, 而且多为动物实验研究, 由于动物和人的种属差异, 胃肠激素对人胃肠运动的确切作用有待于更进一步的研究。危重症胃肠功能障碍时胃肠激素的变化有待更深入的临床观察及探讨。

参考文献:

- 1 赵平, 董蕾, 兰康, 等. 多种胃肠激素在消化间期移行性复合运动中作用的研究

- [J]. 中华消化杂志, 2005, 25: 95-97.
- 2 陈永前, 宁淑敏, 王爱华, 等. 小儿危重症血中胃泌素、胃动素水平变化研究[J]. 小儿急救医学, 2003, 10: 140-141.
 - 3 吴荣荣, 朱钦霞, 肖肖, 等. 危重患者应激激素和血糖水平的变化[J]. 中国危重病急救医学, 1998, 10: 497-500.
 - 4 李伟, 齐清会, 雷少鸣. 中药抗炎灵对腹部外科多器官功能障碍综合征患者胃肠激素改变的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10: 19-21.
 - 5 徐华, 任东平, 侯朝辉, 等. 窒息后新生儿血胃动素及一氧化氮含量的研究[J]. 空军总医院学报, 2003, 19: 88-90.
 - 6 de Herder W W, Lamberts S W. Somatostatin analog therapy in treatment of gastrointestinal disorders and tumors[J]. Endocrine, 2003, 20: 285-290.
 - 7 Foxx-Orenstein A, Camilleri M, Stephens D, et al. Effect of a somatostatin analogue on gastric motor and sensory functions in healthy humans[J]. Gut, 2003, 52: 1555-1561.
 - 8 姒建敏, 王良静, 吕宾, 等. 中华医学会消化病学分会 2005 年全国胃肠激素学术研讨会纪要[J]. 中华消化杂志, 2005, 25: 251-252.
 - 9 赵国海, 张义胜, 蒋勇, 等. 血浆胃动素及血管活性肠肽在腹部手术胃肠动力恢复前后的含量变化[J]. 放射免疫学杂志, 2001, 14: 323-324.
 - 10 徐敏, 王兴鹏, 袁耀宗. 急性胰腺炎患者胃肠动力的变化及其机制研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2002, 11: 327-330.
 - 11 高士杰, 刘峰, 王继文, 等. 大黄对创伤性休克患者胃肠功能障碍及多器官功能不全综合征的治疗作用[J]. 中华创伤杂志, 2002, 18: 586-588.
 - 12 莫剑忠, 王承党. 胃肠激素对胃运动的调节作用[J]. 中华消化杂志, 2005, 25: 379-381.
 - 13 Higham A, Vaillant C, Yegen B, et al. Relation between cholecystokinin and antral innervation in the control of gastric emptying in the rat[J]. Gut, 1997, 41: 24-32.
 - 14 李启祥, 侯小华. 降钙素基因相关肽与胃肠运动的调节[J]. 国外医学·消化系疾病分册, 2000, 20: 20-23.
 - 15 Roh J, Chang C L, Bhalla A, et al. Intermedin is a calcitonin/calcitonin gene-related peptide family peptide acting through the calcitonin receptor like receptor/receptor activity modifying protein receptor complexes [J]. J Biol Chem, 2004, 279: 7264-7274.
 - 16 Lordal M, Theodorsson E, Hellstrom P M. Tachykinins influence interdigestive rhythm and contractile strength of human small intestine[J]. Dig Dis Sci, 1997, 42: 1940-1949.
 - 17 杜立峰, 展淑琴, 郭新奎. P 物质、血管活性肽与异常胃肠通过的关系[J]. 西安交通大学学报, 2003, 24: 363-365.
 - 18 朱金照, 冷恩仁, 周文. 大腹皮促胃肠动力作用的机制研究[J]. 解放军医学杂志, 2004, 25: 133-134.
 - 19 Blazquez E, Alvarez E, Navarro M, et al. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide as a novel neuropeptide [J]. Mol Neurobiol, 1998, 18: 157-173.
 - 20 钟纪茵, 董辉, 李文仲, 等. 危重病儿胃肠功能衰竭胃泌素、胰高血糖素变化[J]. 实用儿科临床杂志, 2002, 17: 94-95.
 - 21 王刚石, 徐光尧. 一氧化氮和血管活性肠肽与胃肠运动[J]. 国外医学·生理病理科学与临床分册, 1997, 17: 261-264.
 - 22 Vanderwinden J M. Role of nitric oxide in gastrointestinal function and disease[J]. Acta Gastroenterol Belg, 1994, 57: 224-229.
 - 23 穆标, 王邦茂. 一氧化氮与胃肠动力和功能性胃肠疾病[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2003, 12: 322-325.
 - 24 Wang Z Q, Watanabe Y, Toki A, et al. Involvement of endogenous nitric oxide and c-kit expressing cells in chronic intestinal pseudo-obstruction[J]. J Pediatr Surg, 2000, 35: 539-544.

(收稿日期: 2006-04-22)

修回日期: 2006-08-10

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

欢迎订阅 2007 年《中国中西医结合急救杂志》

《中国中西医结合急救杂志》系中国中西医结合学会主办、天津市天和医院承办的全国性科技期刊(为中国中西医结合学会系列杂志之一,由《中西医结合实用临床急救》杂志更名),是我国中西医结合急救医学界权威性学术期刊,已进入国内外多家权威性检索系统。本刊为双月刊,64页,国际通用16开大版本,80克双胶纸印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理2006年的订阅手续,邮发代号:6-93,定价:每期7.6元,全年45.6元。

《中国中西医结合急救杂志》已经进入美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘版)”、“万方数据网络系统(China Info)”、“中文科技期刊数据库”、“em120.com 危重病急救在线”以及国家中医药管理局“中国传统医药信息网”(http://www.Medicine China.com)。投本刊论文作者需对本刊以上述方式使用论文无异议,并由全部作者或由第一作者全权代表其他作者在版权转让协议和校稿上签字同意。稿酬已在本刊付酬时一次付清,不同意者论文可不投本刊。

《中国中西医结合急救杂志》开设有述评、专题讨论、博士论坛、论著、研究报告、经验交流、病例报告、治则·方剂·针灸、名医经验谈、基层园地、临床病理(病例)讨论、消息、读者·作者·编者等栏目,欢迎广大作者踊跃投稿。同时,本刊倡导学术争鸣,对所投稿件将予以重视,优先考虑。

(期刊编辑部)