



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.005

• 论著 •

肝硬化患者胃肠激素水平与消化道症状积分的相关分析

鲁申奥 陈艳 靳江 郭虹 张英剑 刘晓敏

[摘要] **目的** 探讨肝硬化患者胃肠激素水平与消化道症状积分的关系。**方法** 收集肝硬化患者 95 例(肝硬化组),并根据 Child-Pugh 肝功能分级将其分为肝功能 A 级组 45 例、肝功能 B 级组 23 例、肝功能 C 级组 27 例,纳入同期健康体检者 40 例为对照组(NC 组)。收集所有受试者的一般资料及胃肠激素水平、肝硬化患者消化道症状积分并分组进行比较。相关分析评估采用 *pearson* 相关分析。**结果** 肝硬化组患者血清胃泌素(GAS)、血管活性肠肽(VIP)水平均明显高于 NC 组,胃动素(MTL)水平低于 NC 组;肝功能 C 级组患者血清 GAS、VIP 水平均高于肝功能 A 级组、B 级组及 NC 组,但血清 MTL 水平均低于肝功能 A 级组及 NC 组;不同肝功能分级的 3 组患者血清 GAS 水平均高于 NC 组,血清 MIL 水平均低于 NC 组,肝功能 B 级组、C 级组患者血清 VIP 水平均高于 NC 组($P < 0.05$)。*Pearson* 相关分析结果显示,肝硬化患者消化道症状积分、Child-Pugh 肝功能分级与血清 GAS、VIP 水平呈负相关,与血清 MIL 水平呈负相关;肝硬化患者 Child-Pugh 肝功能分级与消化道症状积分呈正相关($P < 0.05$)。**结论** 肝硬化患者胃肠激素水平的紊乱导致其胃肠功能障碍,进而影响消化道症状积分。以上变化与肝硬化病情的进展及肝功能损害程度密切相关。

[关键词] 肝硬化; 胃泌素; 胃动素; 血管活性肠肽

[中图分类号] R575.2

[文献标识码] A

Correlation analysis between gastrointestinal hormone level and gastrointestinal symptom scores in patients with liver cirrhosis Lu Shen'ao, Chen Yan, Jin Jiang, Guo Hong, Zhang Yingjian, Liu Xiaomin. Department of Gastrdogy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between gastrointestinal hormone levels and gastrointestinal symptom scores in patients with liver cirrhosis. **Methods** A total of 95 patients with liver cirrhosis were collected as liver cirrhosis group. According to Child-Pugh liver function classification, they were divided into liver function A group(45 cases), liver function B group(23 cases) and liver function C group(27 cases). Forty healthy subjects were included as the control group(NC group). General information, gastrointestinal hormone levels and gastrointestinal symptom scores of patients with liver cirrhosis were collected and compared in groups. Correlation analysis was evaluated by *pearson* correlation analysis. **Results** The levels of serum gastrin(GAS) and vasoactive intestinal peptide(VIP) in the liver cirrhosis group were significantly higher than those in the NC group, and the level of serum motilin(MTL) was lower than that in the NC group; the levels of serum GAS and VIP in grade C group were higher than those in grade A, B and NC group, but the levels of serum MTL were lower than those in grade A and NC group; the serum GAS level of 3 groups with different liver function grades was higher than that of NC group, the serum MIL level was lower than that of NC group, and the serum VIP level of patients with liver function grade B and C groups was higher than that of NC group($P < 0.05$). Gastrointestinal symptom scores and Child-Pugh liver function classification in patients with liver cirrhosis were positively correlated with serum GAS and VIP levels, and negatively correlated with serum MTL levels; Child-Pugh liver function classification was positively correlated with gastrointestinal symptom score in patients with liver cirrhosis($P < 0.05$). **Conclusion** The gastrointestinal dysfunction of patients with liver cirrhosis is caused by the disorder of gastrointestinal hormone level, which affects the change of gastrointestinal symptom score in patients with liver cirrhosis. These changes are closely related to the progression of liver cirrhosis and the degree of liver function damage.

[Key words] Liver cirrhosis; Gastrin; Motilin; Vasoactive intestinal peptide

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201504039)

作者单位:471003 河南洛阳,河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院消化内科

通讯作者:张英剑, E-mail:zyjhkdyf1268@163.com; 刘晓敏, E-mail:liucun1021@163.com

肝硬化为肝脏疾病的终末阶段,当肝硬化进展至失代偿期时,多数肝硬化患者除严重肝功能损伤及常见并发症外可出现一个或多个胃肠道症状^[1]。目前国内对于肝硬化肝功能受损与胃肠功能障碍间关系的相关研究报道结论不一。本研究通过回顾性分析肝硬化患者胃肠激素水平的变化与消化道症状积分,探讨肝硬化患者胃肠功能紊乱与肝硬化程度的关系。

对象与方法

1. 对象:选取 2014 年 10 月~2015 年 8 月我科收治的肝硬化患者 95 例为肝硬化组,其中男 66 例,女 29 例,年龄 20~75 岁,平均年龄(53.31±12.76)岁。纳入标准:(1)符合国际肝病协会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》和《慢性丙型肝炎防治指南》中肝炎肝硬化的诊断标准^[2]; (2)符合 2010 年《酒精性肝病诊疗指南》^[3]中关于酒精性肝硬化的诊断标准。排除标准:(1)消化道溃疡、幽门梗阻、既往消化道手术史;(2)特殊原因引起的胃及十二指肠疾病;(3)妊娠期、哺乳期;(4)精神分裂症或不能配合检查及治疗;(5)内分泌疾病;(6)合并恶性肿瘤;(7)合并多器官功能衰竭。按照 Child-Pugh 肝功能分级表^[4],再将肝硬化组患者分为肝功能 A 级组(45 例)、肝功能 B 级组(23 例)、肝功能 C 级组(27 例)。纳入同期我院健康体检者 40 例作为对照组(NC 组),其中男 25 例,女 15 例,年龄 23~70 岁,平均年龄(50.58±11.41)岁。肝硬化组与 NC 组受试者性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有受试者 7 天内均未服用影响胃肠动力或胃酸分泌药物。本研究已通过我院伦理委员会批准。

2. 方法:对肝硬化组患者进行 Child-Pugh 肝功能分级、消化道症状积分评定,对所有受试者行胃肠激素水平测定。消化道症状积分评定参照 LIFE 评分^[5],结合临床症状,按无、轻、中、重 4 个程度,分别给予 0~3 分的评分,而后将各项评分相加为总分。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清胃泌素(GAS)、胃动素(MTL)及血管活性肠肽(VIP)水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS16.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 $S-N-K$ 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肝硬化组与 NC 组受试者血清 GAS、VIP 及 MTL

水平比较:肝硬化组患者血清 GAS、VIP 水平均明显高于 NC 组,MTL 水平低于 NC 组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 肝硬化组与 NC 组受试者血清 GAS、MTL 及 VIP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GAS (pg/ml)	MTL (pg/ml)	VIP (ng/L)
NC 组	40	83.46±22.50	194.87±25.19	56.86±26.89
肝硬化组	95	129.86±32.29 ^a	151.25±38.03 ^a	89.16±42.51 ^a

注:与 NC 组比较,^a $P<0.05$

2. 不同肝功能分级组与 NC 组受试者血清 GAS、VIP 及 MTL 水平比较:肝功能 C 级组患者血清 GAS、VIP 水平均高于肝功能 A 级组、B 级组及 NC 组,但血清 MTL 水平均低于肝功能 A 级组及 NC 组($P<0.05$)。不同肝功能分级的 3 组患者血清 GAS 水平均高于 NC 组,血清 MIL 水平均低于 NC 组,肝功能 B 级组、C 级组患者血清 VIP 水平均高于 NC 组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同肝功能分级组及 NC 组血清 GAS、MTL 及 VIP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GAS (pg/ml)	MTL (pg/ml)	VIP (ng/L)
NC 组	40	83.46±22.50 ^a	194.87±25.19 ^a	56.86±26.89 ^a
肝功能 A 级组	45	108.56±21.58 ^{ab}	175.29±34.45 ^{ab}	56.58±20.64 ^a
肝功能 B 级组	23	131.15±24.14 ^{ab}	130.05±27.59 ^b	96.54±27.14 ^{ab}
肝功能 C 级组	27	164.26±21.72 ^b	129.08±25.69 ^b	137.17±30.15 ^b

注:与肝功能 C 级组比较,^a $P<0.05$;与 NC 组比较,^b $P<0.05$

3. 不同肝功能分级组患者消化道症状积分比较:肝功能 A 级组、B 级组、C 级组患者消化道症状积分依次上升,分别为(1.71±1.41)分、(3.13±1.71)分、(7.96±1.89)分,两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

4. 肝硬化患者消化道症状积分、Child-Pugh 肝功能分级与胃肠激素水平的相关分析:Pearson 相关分析结果显示,肝硬化患者消化道症状积分、Child-Pugh 肝功能分级与血清 GAS、VIP 水平呈正相关,与血清 MTL 水平呈负相关($P<0.05$)。见表 3。肝硬化患者 Child-Pugh 肝功能分级与消化道症状积分呈正相关($r=0.837, P<0.001$)。

表 3 肝硬化患者消化道症状积分、Child-Pugh 肝功能分级与胃肠激素水平的相关性分析

因素	消化道症状积分		Child-Pugh 肝功能分级	
	r 值	P 值	r 值	P 值
GAS	0.615	<0.001	0.655	<0.001
MTL	-0.634	<0.001	-0.567	<0.001
VIP	0.820	<0.001	0.814	<0.001

讨 论

随着疾病的进展,肝硬化患者除肝损害症状逐渐加重外,通常伴随着其他系统或器官的诸多并发症。据目前研究表明,约 80% 的肝硬化患者伴 1 个或多个胃肠道的症状,其中 44% 的患者出现腹胀,21% 出现腹痛,28% 出现腹泻,7% 出现便秘^[1]。研究表明肝硬化患者出现胃肠功能障碍可能与胃肠激素分泌异常相关,胃肠道的严重症状与肝脏疾病的严重程度有关^[6]。同时部分研究认为,胃肠动力障碍不仅是肝硬化的常见并发症,同时也是导致肝硬化肝损害程度加重进展的重要原因之一^[7]。

胃肠道系统由神经和体液因素共同参与、相互作用,其中体液调节在胃肠道运动的调节中起着至关重要的作用。肝脏作为胃肠激素灭活的主要代谢器官及部分胃肠激素的靶器官,在胃肠激素的代谢中起着重要作用。因此肝硬化时肝功能受损,肝脏生物转化能力降低,导致患者血浆胃肠激素变化,进一步对机体产生影响,进而表现为肝硬化患者胃肠道动力异常。国内外多数研究表明,肝硬化患者普遍存在以胃排空障碍、反流性食管炎为主要临床表现的胃肠道运动功能紊乱症状^[8]。生理状态下 GAS 具有促进消化液分泌、收缩食管胃括约肌、胃及小肠平滑肌、胆囊平滑肌、促进胃肠道排空等作用。VIP 主要生理功能是舒张胃肠道平滑肌,包括食管括约肌、胃的容受性扩张及肛门内括约肌的松弛等,进而导致胃排空延缓、抑制小肠的运动,同时也可抑制胃液分泌;而食管下括约肌松弛、食管抗反流屏障功能障碍是造成胃食管反流病的主要发病机制。本研究显示,肝硬化组患者血清 GAS、VIP 水平较 NC 组明显升高,且随着 Child-Pugh 肝功能分级上升而升高,说明肝硬化患者血清 GAS、VIP 水平升高程度与肝功能损害程度相关;肝硬化患者消化道症状积分与血清 GAS、VIP 水平呈正相关,进一步证明随着肝功能的逐渐恶化,肝硬化患者消化道症状逐渐加重。MTL 具有促进胃肠排空的功能,本研究显示肝硬化患者消化道症状积分、Child-Pugh 肝功能分级与血清 MTL 水平呈负相关,与多数研究结果一致^[9],考虑肝硬化患者出现的以胃肠排空能力减弱为主要表现的消化道功能障碍与血清 MTL 水平降低有关。但也有部分研究显示,肝硬化时血清 MTL 水平较正常对照组明显升高,考虑主要与胃动素受体的变化相关^[10]。

目前国内外多项关于肝硬化胃肠激素水平变化及胃肠功能障碍的相关性研究均对其发生机制进行相应探讨^[11]。相关研究结果显示,肝硬化患者胃肠激素水平变化机制主要包括^[12]:(1)肝功能受损时,肝脏的生

物转化作用减弱;(2)胃肠激素受体数量减少、变性、敏感度减低;(3)肝硬化时胃肠激素的代偿能力升高;(4)肝-肾综合征导致肝肾清除毒素能力减弱,从而使胃肠激素代谢减少;(5)门脉高压侧枝循环的开放导致部分胃肠激素不经代谢直接进入血液循环。肝硬化失代偿期出现门静脉高压导致胃肠道黏膜、血管、屏障结构及神经体液因素出现改变,使得胃肠道结构发生改变,对胃肠功能造成影响。肝硬化患者的胃肠动力障碍导致机体长期处于营养不良的状态,不仅影响肝功能修复,且可加重肝功能损害。

肝硬化患者的胃肠功能障碍与功能性胃肠病(FGID)患者胃肠动力异常的临床表现相似,如均可出现反酸、恶心、呕吐、上腹饱胀不适、腹痛、腹泻、便秘等为表现的临床症状。但 FGID 的胃肠动力异常主要由精神心理因素导致且不存在器质性疾病,而肝硬化患者以食管动力异常及胃排空障碍等为主要表现的胃肠功能障碍与自主神经病变、胃肠激素紊乱及门脉高压相关的器质性胃肠结构改变等因素密切相关,与 FGID 食管动力异常与内脏高敏感继发的食管蠕动所致病变发生机制显著不同。但相关研究显示包括内脏高敏感、肠道菌群改变、免疫功能紊乱等在内的多种因素在两种疾病的发生、发展中起着重要作用^[13]。

综上所述,肝硬化患者胃肠激素水平紊乱导致胃肠道功能障碍,并与肝脏功能受损程度存在显著正相关,即肝脏损害越重,胃肠道症状表现越明显,消化道积分越高。本研究仅探讨了肝硬化患者空腹血清胃肠激素水平、消化道症状积分与肝硬化程度的关系,包括肝硬化时胃肠道结构器质性改变、免疫屏障受损、炎性介质的释放、菌群失调、合并幽门螺杆菌感染、胃肠道吸收障碍及其他胃肠激素的异常分泌等多种因素对肝硬化患者胃肠功能障碍的影响均未展开讨论;相关影响及机制仍需要进一步研究探讨、证实。

参 考 文 献

- [1] Mannion A, Leader G. An investigation of comorbid psychological disorders, sleep problems, gastrointestinal symptoms and epilepsy in children and adolescents with autism spectrum disorder: A two year follow-up[J]. Research in Autism Spectrum Disorders, 2016, 22: 20-33.
- [2] Aamann L, Dam G, Rinnov AR, et al. Physical exercise for people with cirrhosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 12(12): CD012678.
- [3] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 中华肝病学杂志, 2010, 18(3): 167-170.
- [4] 薛亚晶, 陈建, 施维. 乙型肝炎病毒相关性肝细胞癌患者血清微 RNA-574-3p 的表达及其意义[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(11): 732-736.
- [5] Berger MM, Oddo M, Lavanchy J, et al. Gastrointestinal failure score in critically ill patients[J]. Crit Care, 2008, 12(6): 436.
- [6] Kalaitzakis E, Josefsson A, Castedal M, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with cirrhosis: a longitudinal study before and after liver transplantation[J]. Scand J Gastroenterol, 2013, 48(11): 1308-1316.
- [7] 邓晶晶, 范慧敏, 张爱民, 等. 肝硬化胃肠动力障碍的研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2012, 20(9): 425-429.
- [8] Ishizu H, Shiomi S, Kawamura E, et al. Gastric emptying in patients with chronic liver diseases[J]. Ann Nucl Med, 2002, 16(3): 177-182.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.006

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.006

· 论著 ·

超重/肥胖糖尿病患者发生糖尿病酮症酸中毒的临床特征

任烨 陈双 程海燕 吴文君

[摘要] **目的** 探讨超重/肥胖糖尿病患者发生糖尿病酮症酸中毒(DKA)的临床特征。**方法** 回顾性分析2009年1月~2018年12月于我院住院的BMI ≥ 18.5 kg/m²成人DKA患者224例,根据BMI将其分为体重正常组(18.5~23.9 kg/m²,150例)及超重/肥胖组(BMI ≥ 24.0 kg/m²,74例),比较两组患者的临床资料、实验室检查结果、合并疾病情况、DKA严重程度、治疗时间及死亡率。**结果** 与体重正常组患者比较,超重/肥胖组患者男性、新发2型糖尿病(T2DM)、无明显诱因及合并有高血压、高甘油三酯血症、混合型高脂血症及脂肪肝患者比例均较高($P < 0.05$);年龄及高密度脂蛋白胆固醇均较低,pH值、空腹C肽、餐后2h C肽、血红蛋白(Hb)、ALT、白蛋白(Alb)及甘油三酯均较高($P < 0.05$);酸中毒纠正时间更长($P < 0.05$)。**结论** 对于超重/肥胖的年轻男性,应积极筛查有无糖尿病,以降低其发生DKA的风险。而以DKA就诊的超重/肥胖患者更易合并多种代谢性疾病,且酸中毒纠正时间较长,因此应制定个体化诊疗方案。

[关键词] 糖尿病酮症酸中毒; 超重; 肥胖; 临床特征

[中图分类号] R587 **[文献标识码]** A

Clinical feature of diabetic ketoacidosis in overweight/obese diabetic patients Ren Ye, Chen Shuang, Cheng Haiyan, Wu Wenjun. Department of Endocrinology, Nanjing Medical University Affiliated Wuxi People's Hospital, Wuxi 214023, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical characteristic of diabetic ketoacidosis (DKA) in overweight/obese diabetic patients. **Methods** Retrospective analysis was performed on 224 adult DKA patients with BMI ≥ 18.5 kg/m² hospitalized in our hospital from January 2009 to December 2018. According to the BMI, patients were divided into normal weight group (18.5 ~ 23.9 kg/m², 150 cases) and overweight/obese group (BMI ≥ 24.0 kg/m², 74 cases). The clinical data, laboratory results, comorbidities, severity of DKA, treatment duration and mortality were compared between the two groups. **Results** Compared with patients in normal weight group, patients in overweight/obese group had a higher proportion of males and new-onset T2DM. They were also more likely to have no obvious cause and have hypertension, hyperlipidemia, mixed hyperlipidemia and fatty liver ($P < 0.05$). Age and the level of high density lipoprotein-cholesterol was lower, while the levels of pH, fasting C-peptide, 2 h postprandial C-peptide, hemoglobin, alanine transaminase, albumin, triglyceride were higher in the overweight/obese group ($P < 0.05$), the time needed to correct acidosis in the overweight/obese group was longer ($P < 0.05$). **Conclusion** Overweight/obese young males should be actively screened for diabetes in order to reduce the risk of having DKA. DKA patients with overweight/obese are more likely to have multiple metabolic abnormalities, and their acidosis are more difficulty to be corrected, so individual treatment is required.

[Key words] Diabetic ketoacidosis; Overweight; Obese; Clinical characteristic

基金项目:无锡市青年拔尖人才项目(BJ2020005)

作者单位:214023 江苏无锡,南京医科大学附属无锡人民医院内分泌科

通讯作者:吴文君, E-mail: wuwenjung@163.com

- [9] Diz-Lois MT, Garcia-Buela J, Suarez F, et al. Fasting and postprandial plasma-ghrel in levels are decreased in patients with liver failure previous to liver transplantation[J]. Endocrine, 2009, 35(3):467-476.
- [10] 钱静蓉, 黄蔚. 肝硬化门静脉高压症患者胃动力障碍的多因素分析[J]. 国际消化病杂志, 2018, 38(3):195-199.
- [11] 黄妙灵, 刘序友. 肝炎后肝硬化胃肠激素水平及与幽门螺杆菌感染相关性分析[J]. 新医学, 2020, 51(1):37-41.
- [12] 卢潇宇, 李功一. 不同肝功能分级肝硬化患者血小板参数、胃电参数及胃肠激素水平比较[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(2):

185-187.

- [13] Mohamed AA, Elshimy AA, El Sadik AO, et al. Association between severity of liver disease, frequency of helicobacter pylori infection, and degree of gastric lesion in egyptian patients with hepatitis b virus infection[J]. Am J Trop Med Hyg, 2018, 98(1):221-226.

(收稿日期:2020-08-02)

(本文编辑:高婷)