

胃肠激素与腹泻

刘吉勇 姜军梅 (山东省立医院 山东济南 250021)

在胃肠粘膜层内,不仅存在多种外分泌腺体,还含有40多种内分泌细胞,这些细胞分泌的激素统称为胃肠激素。胃肠道激素失调可导致肠分泌性腹泻和运动性腹泻。在鉴别难治性腹泻时,首先要想到分泌消化道激素的肿瘤,在一些有腹泻症状的其他疾病中往往一些消化道激素的分泌动态也异常。

1 胃肠激素的作用

胃肠激素都是由氨基酸残基组成的肽类,分子量大多数在5000以内。胃肠激素与神经系统一起,共同调节消化器官的运动、分泌和吸收功能。此外,胃肠激素对体内其它器官的活动也具有广泛的影响。其作用有三个主要方面:①调节消化腺的分泌和消化道的运动。这一作用的靶器官包括唾液腺、胃腺、胰腺、肠腺、肝细胞、食管、胃括约肌、胃肠平滑肌及胆囊等。②调节其它激素的释放:已经证明,食物消化时,从胃肠释放的抑胃肽(GIP)有很强的刺激胰岛素分泌的作用。因此,口服葡萄糖比静注相同剂量的葡萄糖,能引起更多的胰岛素分泌。进餐时,不仅由于葡萄糖的吸收入血直接作用胰岛 β 细胞,促进其分泌胰岛素,而且还可通过抑胃肽及早把信息传递到胰岛,引起胰岛素的较早分泌,使血糖不至于升得过高,而从尿中丢失。这对于有效地保持机体所获得的能源,具有重要的意义。③营养作用:促进消化道组织的代谢和促进生长作用。研究发现,一些产生于胃肠道的肽,不仅存在于胃肠道,也存在于中枢神经系统内,而原来认为只存在于中枢神经系统的神经肽,也在消化道中发现。这些双重分布的肽被统称为脑-肠肽。已知的脑-肠肽有胃泌素、胆囊收缩素、P物质、生长抑素、神经降压素、脑啡肽等约20余种。现已发现的消化道激素有28种,如胃泌素、胆囊收缩素、胰泌素、抑胃肽、舒血管肠肽、组氨酸异亮氨酸肽/组氨酸蛋氨酸肽(PHI/PHM)、胰高血糖素、胰高血糖素样肽、胰多肽、PYY(Peptide YY)、P物质、胃泌素释放肽、神经激肽、Galanin、蛙皮素、胃动素、胰岛素、褪黑激素、表皮生长因子、Valosin、5-羟色胺、神经降压素、脑啡肽、内啡肽、生长抑素、胃肠素、降钙素。这些激素常以两种或以上存在,共同作用于消化道,产生腹泻。

2 胃肠激素引起腹泻的机理

正常人每24小时有大量液体和电解质进入小肠,来自饮食的约2L,来自唾液腺、胃、肠、肝、胰分泌的约7L,总计在9L以上。主要由小肠吸收,每日通过回盲瓣进入结肠的液体约2L,其中90%被结肠吸收,而随粪便排出体外的水分不到200mL,这是水在胃肠道分泌和吸收过程发生动态平衡的结果

如平衡失调,每日肠道内只要增加数百毫升水分就足以引起腹泻。分泌型腹泻主要因肠道分泌大量电解质和水分造成。近年发现,肠粘膜隐窝细胞中的第二信使如环磷酸腺(cAMP)、环磷酸鸟苷(GMP)、钙离子等的增加是诱导粘膜分泌的重要环节。血管活性肠肽(VIP)先与上皮细胞刷状上的受体结合,激活腺苷环化酶AMP系统,致AMP浓度增高,引起大量肠液分泌且抑制水和电解质的吸收。前列腺素(PG)可引起肠液分泌亢进导致腹泻,5-羟色胺(5-HT)胃动素可引起的胃肠蠕动增强而导致腹泻。胃肠激素引起腹泻的机理相当复杂,需要进一步的研究。

3 分泌胃肠激素的肿瘤

1957年发现水泻伴低血钾胃液缺乏(WDHA)综合征即胰岛瘤伴水样泻、低钾血症、无胃酸,也称为胰源性霍乱。现已知未必都无胃酸。WDHA的病因是过多分泌VIP的肿瘤,即VIP瘤。然而有人持不同见解,提出胰多肽(PP)、前列腺素E和VIP瘤所分泌的VIP一起与组氨酸异亮氨酸肽/组氨酸蛋氨酸肽(PHI/PHM)有关,或是多种激素共同作用的结果。本征在成人多由于胰腺非 β 细胞瘤或增生、肺癌、嗜铬细胞瘤;小儿多由于成神经节瘤而产生。主要症状是腹泻,成人6~8L/d,小儿每日也达数升($>20\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{d})$)霍乱样腹泻便,禁食无改善,外观尿样,臭味小,无血、脂肪、粘液,也检不出细菌。

肿瘤分泌VIP是产生WDHA症状的确切原因。在肿瘤组织病理学上,VIP可分为两类,即胰腺内分泌肿瘤和神经源性肿瘤,后者包括神经节神经母细胞瘤、神经节瘤和嗜铬细胞瘤。除了VIP和PHM外,这两类肿瘤中还发现了其他肽类。如在胰腺肿瘤中,胰多肽(PP)、胰高血糖素、降钙素、促性腺激素、生长抑素(SS)、胰岛素、蛋氨酸脑啡肽等。在神经源性肿瘤中,已发现有SS、降钙素和P物质。在最近的研究中,又发现甲状腺激素和促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)存在于许多肿瘤细胞中。所以VIP肿瘤可产生许多种激素。下丘脑的同一神经元分泌两种以上的激素是普遍现象,并不局限于仅在肿瘤发生时。如分泌CRH的神经元同样分泌血管活性类物质,尤其在肾上腺切除后。因此,神经节母细胞瘤可以产生WDHA综合征^[1],充分证实了脑-肠肽的存在。

胰腺中分泌VIP的肿瘤是胰岛肿瘤的一个罕见亚型,发生率为每年0.2~0.5/百万。Smith SL对其所在医院1977~1992年收治的分泌VIP的胰腺肿瘤患者的症状、体征、诊断方法、病变范围、能否外科手术、肿瘤的大小、治疗方法、激素水平、生存期进行了分析。共有18例患者,其中男9例,女9例,年龄23~74岁(平均51岁),分泌性腹泻是最常见的症

状,18例中有16例,占89%;最常见的部位是胰尾(9例);14例(78%)诊断时有肝转移,平均生存期为3.6年,最长无病生存期为15年。因此,可得出这样的结论:分泌VIP的肿瘤是非常罕见的实体肿瘤,并且在诊断时常已有转移,尽管病情能进一步的发展,但这些患者可有一个较长的生存期^[2]。胰腺内分泌肿瘤中不仅VIP肿瘤可导致腹泻,Sugimoto F发现胰生长抑素瘤也可导致腹泻。一例59岁的女性以腹泻伴体重下降1年收入院,腹部ECT扫描示胰尾部有一10cm×7cm实性肿块,选择性肠系膜造影显示其血运丰富。血浆检测生长抑素和降钙素的水平升高,分别是70pg/ml(正常<28pg/ml)和5550pg/ml(正常范围为37±8pg/ml)。行胰远端切除术和脾切除术后,血浆中升高的生长抑素和降钙素水平下降到正常范围,顽固性腹泻也消失,术后的免疫组化示生长抑素和降钙素阳性^[3],生长抑素的升高可能是对降钙素升高的反应。

4 胃肠激素相关性腹泻的治疗

与前列腺素(PG)引起肠液分泌亢进有关的腹泻,用消炎镇痛类药物有效。与5-羟色胺(5-HT)引起的胃肠蠕动增强有关的腹泻,可应用5-HT拮抗剂、抗组织胺剂治疗。因VIP引起的腹泻的机理有两种以上,氯苯酰胺(0.4mg/kg)对VIP引起的腹泻部分有效。对不能切除的病例进行化疗,多数对皮质醇类激素产生一过性反应,链脲酶素、5-氟尿嘧啶比较有效^[4]。一些消化道激素可应用于腹泻的治疗,如奥曲肽及其

类似物,能够抑制消化道其他激素的分泌,可应用于VIP瘤,也可应用于分泌神经降压素、胃动素、PHI、胃泌素的肿瘤及类癌瘤综合征,可使腹泻量迅速减少,瘤体也可见缩小。对腹腔病、化疗性肠炎及肠管切除后的难治性腹泻也有效^[3,5]。对这些肿瘤的治疗,切除原发灶、转移灶是唯一的治疗方法。肿瘤如能完全切除,则症状迅速好转,血浆激素水平也降至正常水平,激素水平是观察疗效的可靠指标。

5 参考文献

1. Noriko K, Hiroshi Y, Hiroshi O, et al. Multiple-hormone gene expression in ganglioneuroblastoma with watery diarrhea, hypokalemia, and achlorhydria syndrome. *Cancer*, 1993, 7(9): 2841 ~ 2846.
2. Smith SL, Branton SA, Avino AJ, et al. Vasoactive intestinal polypeptide secreting islet cell tumors: a 15-year experience and review of the literature. *Surgery*, 1998, 124(16): 1050 ~ 5.
3. 山城雄一郎, 小口学. 腹泻与消化道激素. 国外医学. 儿科学分册, 1987(3): 139 ~ 142.
4. Sugimoto F, Sekiya T, Saito M, et al. Calcitonin-producing pancreatic somatostatinoma: report of a case. *Surg Today*, 1998, 28(12): 1279 ~ 82.
5. Beckman RA, Siden R, Yanik GA, et al. Continuous octreotide infusion for the treatment of secretory diarrhea caused by acute intestinal graft-versus-host disease in a child. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2000, 22(4): 344 ~ 50.

(2001-06-05 收稿)