

· 论 著 ·

慢性胰腺炎后糖尿病患者胰腺和胃肠激素变化特征的初步研究

陶红* 叶 蓁 谢金金 李一凡 潘妍羽 赵 琪# 陈佳云

海军军医大学第一附属医院消化内科(200433)

背景:慢性胰腺炎(CP)是导致胰腺外分泌疾病相关糖尿病(DEP)的主要原因,其中慢性胰腺炎后糖尿病(PPDM-C)作为一种特殊类型的糖尿病,其发病机制和鉴别诊断尚不明确。**目的:**分析单纯CP、CP伴糖耐量减低(IGT)、PPDM-C和CP伴2型糖尿病(T2DM)患者馒头餐试验后的胰腺和胃肠激素水平变化,为阐明PPDM-C的发病机制以及区分PPDM-C与单纯CP提供线索。**方法:**2023年4月—6月,海军军医大学第一附属医院收治的5例CP、6例CP+IGT、5例PPDM-C和4例CP+T2DM患者纳入研究,所有受检者均完成馒头餐试验,并收集血液样本检测血清促生长激素释放素(ghrelin)、抑胃肽(GIP)、胰高血糖素样肽(GLP)-1、胰高血糖素、胰多肽(PP)水平,分析餐后PP水平的曲线下面积(AUC),以及PP与ghrelin之间的关系。**结果:**馒头餐刺激后各时间点ghrelin、GIP、PP水平在不同类型CP患者间总体差异显著(P 均 <0.05)。PPDM-C患者空腹和餐后ghrelin水平均高于其他类型CP患者,餐后PP水平均低于其他类型CP患者,与单纯CP组间差异有统计学意义(P 均 <0.05)。胰岛功能受损患者餐后各时间点PP水平的AUC均低于单纯CP患者(P 均 <0.05),以PPDM-C患者下降最为显著。PPDM-C患者的餐后PP水平下降与ghrelin分泌增加之间未见相关性。**结论:**与单纯CP患者相比,PPDM-C患者馒头餐刺激后存在ghrelin、PP反应降低,提示有可能通过动态监测两者在CP患者中的变化趋势早期识别出存在向PPDM-C进展风险的高危人群。

关键词 慢性胰腺炎后糖尿病; 促生长激素释放素; 胰多肽; 内分泌特征

Changes of Pancreatic and Gastrointestinal Hormones in Patients With Post - chronic Pancreatitis Diabetes Mellitus: A Preliminary Study TAO Hong, YE Jun, XIE Jinjin, LI Yifan, PAN Yanyu, ZHAO Qi, CHEN Jiayun. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai (200433)

Correspondence to: ZHAO Qi, Email: 2580408186@qq.com

Background: Chronic pancreatitis (CP) is the main cause of diabetes of exocrine pancreas (DEP), among which post-chronic pancreatitis diabetes mellitus (PPDM-C), as a special type of diabetes, remains unclear in terms of its pathogenesis and differential diagnosis. **Aims:** To investigate the changes of pancreatic and gastrointestinal hormones after steamed bread test in patients with CP alone, CP with impaired glucose tolerance (IGT), PPDM-C, and CP with type 2 diabetes mellitus (T2DM), in order to clarify the pathogenic mechanism of PPDM-C and distinguish PPDM-C and CP alone. **Methods:** From April to June 2023, a total of 5 patients with CP, 6 with CP+IGT, 5 with PPDM-C, and 4 with CP+T2DM admitted to the First Affiliated Hospital of Naval Medical University were included in this study. All patients completed the steamed bread test, and their blood samples were collected for determination of serum levels of growth hormone-releasing peptide/inducing (ghrelin), gastric inhibitory polypeptide (GIP), glucagon-like peptide (GLP)-1, glucagon and pancreatic polypeptide (PP). The area under the curve (AUC) of postprandial PP levels and the correlation between PP and ghrelin were analyzed. **Results:** After steamed bread stimulation, the overall differences in ghrelin, GIP, and PP levels at various time points were significant among different types of CP patients (all $P<0.05$). In PPDM-C patients, the fasting and postprandial levels of ghrelin were higher than those in other CP patients, while the postprandial level of PP was lower. Significant differences could be observed between patients with PPDM-C and CP alone (all $P<0.05$). The AUC of postprandial PP in patients with impaired islet function, especially PPDM-C, were significantly lower than those in patients with CP alone at each time point (all $P<0.05$). There was no correlation between the reduced PP level and the elevated

ghrelin secretion in PPDM-C patients. **Conclusions:** Compared with patients with CP alone, patients with PPDM-C showed reduced ghrelin and PP responses after steamed bread stimulation, suggesting that dynamic monitoring of the changing trends of ghrelin and PP in CP patients may help to early identify high-risk individuals who are at risk of progressing to PPDM-C.

Key words Post-Chronic Pancreatitis Diabetes Mellitus; Ghrelin; Pancreatic Polypeptide; Endocrine Characteristics

美国糖尿病协会将继续发于胰腺外分泌疾病的糖尿病定义为胰腺外分泌疾病相关糖尿病(diabetes of exocrine pancreas, DEP)^[1],主要包括胰腺炎后糖尿病、胰腺肿瘤相关糖尿病、囊性纤维化相关糖尿病。DEP是胰腺炎最常见的并发症之一,80%的DEP病例由急性或复发性急性胰腺炎引起,20%由慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)引起^[2],33%的CP患者在诊断后5年内发生慢性胰腺炎后糖尿病(post-chronic pancreatitis diabetes mellitus, PPDM-C)^[3]。有学者认为PPDM-C的发病机制可能与胰岛细胞(α 、 β 、 δ 、PP、 ϵ)及其分泌的多种激素如胰高血糖素(glucagon)、胰岛素(insulin)、生长抑素(somatostatin)、胰多肽(pancreatic polypeptide, PP)、促生长激素释放素(growth hormone-releasing peptide/inducing, ghrelin)有关,但确切机制尚未完全阐明^[4]。此外,胃肠道内分泌细胞及其分泌的激素如抑胃肽(gastric inhibitory polypeptide, GIP; 又称葡萄糖依赖性胰岛素释放肽, glucose-dependent insulintropic peptide)、胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide, GLP)-1也被认为在DEP中发挥重要作用^[5]。馒头餐试验(steamed bread test)和口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)是我国临床实践中用于研究糖代谢状况以及在确诊糖尿病患者中评价胰岛 β 细胞功能的主要方法,考虑到OGTT可能会导致患者血糖水平明显升高并增加酮症风险^[6-7],本研究采用馒头餐试验评价单纯CP、CP伴糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)、PPDM-C和CP伴2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的胰腺和胃肠激素水平变化特征,以期阐明PPDM-C的发病机制以及区分PPDM-C与单纯CP提供线索。

对象与方法

一、研究对象

连续纳入2023年4月—6月海军军医大学第一附属医院收治的CP患者。纳入标准:①年龄 ≥ 18

岁;②符合《慢性胰腺炎诊治指南(2018, 广州)》^[8]诊断标准。排除标准:①接受口服类固醇激素治疗;②处于严重感染、应激状态;③罹患任何肿瘤;④精神疾病史;⑤不愿参加或不符合研究方案要求;⑥对馒头餐成分过敏。为排除药物因素对胰腺和胃肠道分泌功能的影响,所有糖尿病受试者在馒头餐试验前需保持空腹10 h以上,且降糖药物在试验当天停用,试验结束后可恢复使用;同时不服用影响血糖的药物。研究方案通过海军军医大学第一附属医院伦理委员会审核批准(CHEC2021-198),研究对象均签署知情同意书。

二、研究方法

1. 临床资料收集:由消化专科医师对受试者进行病史采集和体格检查,记录性别、年龄、身高、体重质量等以及吸烟、饮酒情况,计算体质指数(body mass index, BMI)。

2. 实验室指标:空腹8 h后,于清晨抽取受试者静脉血后行馒头餐试验,餐后0.5 h、1 h、2 h、3 h分别抽取静脉血。由海军军医大学第一附属医院检验科使用自动生化分析仪检测血糖、胰岛素水平,另取EDTA管样本检测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)。取100 μ L血清送默克密理博BMS检测服务中心实验室,使用基于Luminex[®] xMAP[®]技术平台的Milliplex[®] MAP多因子试剂盒检测ghrelin、GIP、GLP-1、胰高血糖素、PP水平,并根据Luminex xPONENT[®]软件记录的荧光报告信号对结果进行量化(Milliplex[®] Analyst 5.1)。

其他基于实验室的评估指标:稳态模型评估的胰岛 β 细胞功能指数(homeostasis model assessment of β -cell function, HOMA- β)= $20 \times$ 空腹胰岛素(μ IU/mL)/[空腹血糖(mmol/L)-3.5](%);稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)=空腹血糖(mmol/L) $\times$ 空腹胰岛素(μ IU/mL)/22.5;早时相胰岛素生成指数($\Delta I_{0-30}/\Delta G_{0-30}$)= 30 min 胰岛素增值($I_{30}-I_0$)/ 30 min 血糖增值($G_{30}-G_0$);晚时相胰岛素生成指数($\Delta I_{0-120}/\Delta G_{0-120}$)= 120 min 胰岛素增值($I_{120}-I_0$)/ 120 min 血糖增值($G_{120}-G_0$);Matsuda胰岛

素敏感指数(Matsuda insulin sensitivity index, Matsuda ISI)= $10\,000\div\sqrt{G_0\times I_0\times G\times I}$,公式中的平均血糖(G)和平均胰岛素(I)分别为空腹血糖和馒头餐试验后 0.5 h、2 h 血糖和胰岛素的均值;胰岛素分泌-敏感性指数-2 (insulin secretion-sensitivity index-2, ISSI-2)=[胰岛素曲线下面积(area under the curve, AUC)₀₋₁₂₀/葡萄糖 AUC₀₋₁₂₀] $\times$ Matsuda ISI; ghrelin 分泌指数指馒头餐刺激后 ghrelin 浓度-时间 AUC,采用梯形法计算,公式为:AUC= $\Sigma[(C_i+C_{i+1})/2\times(T_{i+1}-T_i)]$,其中 C 为各时间点 ghrelin 浓度,T 为对应时间点。

3. 影像学指标:结合 CT/MRI 评估胰腺萎缩程度和胰腺实质受累范围。

三、统计学分析

应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计数资料以频数和(或)百分率描述,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,以 Bonferroni 法进行校正。满足

正态分布的连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验或单因素方差分析;不满足正态分布的连续变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验或 Kruskal-Wallis *H* 检验。采用简单线性回归(simple linear regression)分析 PP 峰值水平与 ghrelin 分泌指数(AUC)之间的量化关系。回归系数(β)表示 PP 峰值每变化 1 个单位时 ghrelin 分泌指数的平均变化量,同时报告 β 的 95% *CI*。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料

本研究最终共纳入 20 例 CP 患者,根据血糖情况和病史分组,单纯 CP 组 5 例,CP+IGT 组 6 例,PPDM-C 组 5 例,CP+T2DM 组 4 例,各组人口学和临床特征见表 1。

表 1 不同类型 CP 患者的人口学以及生化、影像学特征

参数	单纯 CP (n=5)	CP+IGT (n=6)	PPDM-C (n=5)	CP+T2DM (n=4)
男性 (n)	5	4	2	4
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	47.8 $\pm$ 17.5	56.2 $\pm$ 6.7	53.2 $\pm$ 14.7	61.2 $\pm$ 1.5
体质指数($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	22.94 $\pm$ 3.65	21.24 $\pm$ 3.51	23.22 $\pm$ 2.67	23.58 $\pm$ 3.90
空腹血糖[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmol/L]	5.00 (4.85, 5.05)	4.75 (4.58, 5.38)	5.40 (5.10, 8.30)	6.00 (4.68, 7.48)
糖化血红蛋白($\bar{x}\pm s$, %)	5.88 $\pm$ 0.50	5.92 $\pm$ 0.66	6.52 $\pm$ 0.65	7.38 $\pm$ 2.20
HOMA- β ($\bar{x}\pm s$, %)	67.79 $\pm$ 28.20	48.01 $\pm$ 20.27	48.34 $\pm$ 23.53	73.85 $\pm$ 64.74
HOMA-IR [M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.90 (0.74, 4.55)	1.18 (0.79, 1.72)	0.74 (0.45, 1.51)	0.51 (0.26, 1.99)
早时相胰岛素生成指数 [M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	4.93 (1.70, 7.56)	4.56 (2.78, 9.55)	1.45 (-9.28, 3.18)	-0.62 (-1.90, 7.57)
晚时相胰岛素生成指数 [M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	6.01 (4.28, 17.53)	5.80 (2.82, 8.35)	3.01 (2.09, 45.41)	4.23 (0.34, 12.45)
Matsuda 胰岛素敏感指数($\bar{x}\pm s$)	8.17 $\pm$ 3.87	11.46 $\pm$ 6.60	17.01 $\pm$ 11.87	25.00 $\pm$ 17.29
胰岛素分泌-敏感性指数-2 ($\bar{x}\pm s$)	27.29 $\pm$ 18.56	22.69 $\pm$ 6.51	28.25 $\pm$ 7.29	26.26 $\pm$ 23.15
胰腺萎缩(n)				
正常	2	2	2	2
中度	2	2	2	0
严重	1	2	1	2
胰腺实质受累(n)				
局灶	4	2	3	3
节段	1	2	2	1
弥漫	0	2	0	0
酒精性 CP (n)				
无	2	5	5	3
有	3	1	0	1
饮酒史(n)				
无	2	4	5	1
有	3	2	0	3
吸烟指数(n, 年支)				
0	3	4	4	3
1~200	1	1	0	1
201~400	1	1	1	0

注:CP 为慢性胰腺炎;IGT 为糖耐量减低;PPDM-C 为慢性胰腺炎后糖尿病;T2DM 为 2 型糖尿病;HOMA- β 为稳态模型评估的胰岛 β 细胞功能指数;HOMA-IR 为稳态模型评估的胰岛素抵抗指数

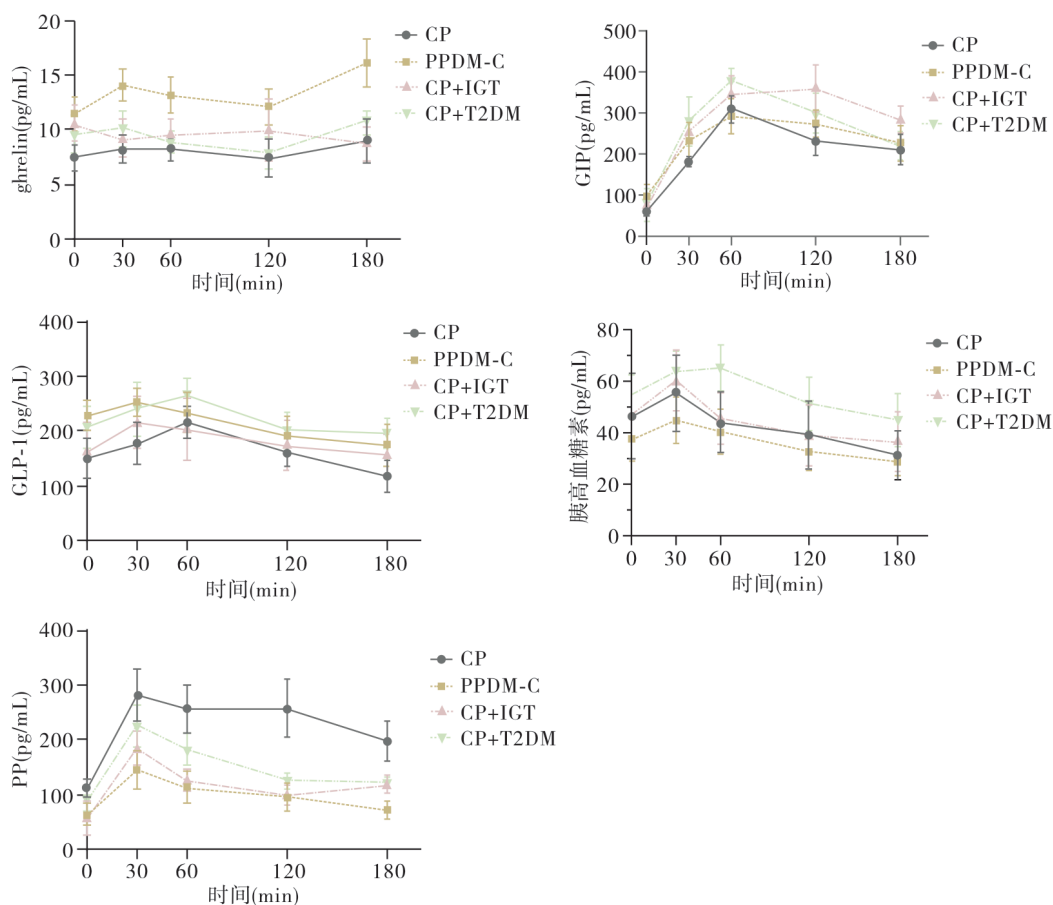
二、胰腺和胃肠激素变化

不同类型CP患者馒头餐试验前后的胰腺和胃肠激素血清水平变化趋势见图1。PPDM-C患者空腹和馒头餐刺激后各时间点 ghrelin 水平均高于其他类型CP患者,餐后30 min内呈上升趋势,之后逐渐趋于平稳,餐后120 min再次上升,于180 min达峰值;单纯CP患者各时间点 ghrelin 水平均低于其他类型CP患者(除餐后180 min与CP+IGT组相比)。PPDM-C患者空腹胰高血糖素水平低于其他类型CP患者,餐后开始升高,于餐后30 min达峰值后逐渐下降趋于平稳,餐后各时间点均低于单纯CP患者。单纯CP患者空腹和餐后各时间点PP水平均高于其他类型CP患者,餐后30 min内呈上升趋势,之后逐渐下降;PPDM-C患者餐后各时间点PP水平均低于其他类型CP患者。四组CP患者的GIP、GLP-1水平变化趋势大致相仿,均于馒头餐刺激后上升,于餐后60 min左右达峰值,之后逐渐下降。

四组患者馒头餐刺激后各时间点 ghrelin、GIP、PP水平总体差异显著(P 均 <0.05 ;表2)。PPDM-C患者空腹和餐后各时间点 ghrelin 水平均高于单纯CP患者,差异有统计学意义(P 均 <0.05);CP+IGT患者空腹 ghrelin 水平高于单纯CP患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。PPDM-C患者餐后各时间点PP水平均低于单纯CP患者,差异有统计学意义(P 均 <0.01)。

比较不同类型CP患者馒头餐试验后PP水平的AUC,结果显示胰岛功能受损患者各时间点PP水平的AUC均低于单纯CP患者(P 均 <0.01),以PPDM-C患者下降最为显著(表3)。

本研究进一步分析PPDM-C患者的餐后PP水平与 ghrelin 分泌之间的关系,结果显示PP峰值水平(餐前和餐后四个时间点中的最高值)每下降10%, ghrelin 分泌指数平均上升约0.6 pg/mL($\beta = -0.000\ 329\ 0$, 95% CI: $-0.062\ 81 \sim 0.062\ 15$),但差异并无统计学意义($P>0.05$)。



注:CP为慢性胰腺炎;PPDM-C为慢性胰腺炎后糖尿病;IGT为糖耐量减低;T2DM为2型糖尿病;ghrelin为促生长激素释放素;GIP为抑胃肽;GLP-1为胰高血糖素样肽-1;PP为胰多肽

图1 不同类型CP患者馒头餐试验前后胰腺和胃肠激素变化趋势

表 2 不同类型 CP 患者馒头餐试验前后胰腺和胃肠激素水平比较

指标	单纯 CP (<i>n</i> =5)	CP+IGT (<i>n</i> =6)	PPDM-C (<i>n</i> =5)	CP+T2DM (<i>n</i> =4)	<i>P</i> 值
ghrelin ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)					
空腹	7.49±1.20	10.60±1.62*	11.47±1.55**	9.63±1.78	<0.01
餐后 30 min	8.26±1.33	9.25±1.80	14.14±1.51**	10.11±1.74	<0.01
餐后 60 min	8.17±0.95	9.66±1.43	13.17±1.67**	8.82±1.02	<0.01
餐后 120 min	7.40±1.74	10.03±2.86	12.15±1.68*	7.85±1.52	<0.05
餐后 180 min	8.97±1.74	8.68±1.58	16.20±2.17***	10.71±1.12	<0.01
GIP ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)					
空腹	61.2±8.9	89.2±16.5	97.7±29.1	77.2±39.8	0.13
餐后 30 min	181.6±11.0	255.7±28.8*	232.6±45.1	279.7±59.7**	<0.01
餐后 60 min	309.9±33.9	346.9±43.7	292.3±42.7	376.6±32.1	<0.05
餐后 120 min	233.3±35.7	359.7±57.3*	273.7±33.8	300.2±48.8	<0.01
餐后 180 min	211.8±37.0	285.1±32.3*	226.7±42.2	219.7±35.9	<0.05
GLP-1 ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)					
空腹	151.4±37.2	163.9±51.2	229.0±26.4*	207.3±39.5	<0.05
餐后 30 min	177.8±38.7	216.7±46.3	252.5±26.2*	240.9±49.5	<0.05
餐后 60 min	216.5±28.2	204.1±55.2	233.8±37.5	264.4±30.7	0.17
餐后 120 min	162.3±27.7	173.1±45.9	192.8±34.0	201.9±31.5	0.34
餐后 180 min	118.0±28.5	158.6±37.2	173.7±38.1	195.1±27.8*	<0.05
胰高血糖素 [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]					
空腹	53.35 (29.21, 60.38)	49.68 (40.56, 52.88)	36.98 (29.26, 45.76)	55.66 (46.85, 61.75)	0.10
餐后 30 min	53.35 (42.95, 68.74)	57.73 (50.94, 72.67)	46.97 (35.91, 53.12)	66.72 (55.30, 69.17)	0.10
餐后 60 min	40.88 (34.98, 55.06)	44.18 (36.11, 56.03)	38.51 (33.84, 47.79)	67.73 (55.55, 71.96)	0.05
餐后 120 min	44.93 (27.18, 48.46)	36.59 (29.25, 47.47)	30.67 (27.13, 39.53)	55.75 (40.68, 57.29)	0.14
餐后 180 min	33.27 (21.67, 40.02)	36.98 (25.09, 43.72)	28.58 (24.61, 32.92)	49.11 (34.31, 51.43)	0.20
PP [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]					
空腹	106.2 (103.6, 123.9)	53.0 (32.4, 78.5)*	61.9 (48.5, 80.1)	85.8 (71.8, 99.7)	<0.05
餐后 30 min	255.6 (245.8, 330.9)	174.8 (160.3, 218.0)	140.3 (123.4, 167.6)**	216.5 (196.2, 266.4)	<0.01
餐后 60 min	231.1 (221.8, 304.6)	127.9 (109.7, 137.3)*	112.1 (82.4, 145.5)**	177.1 (159.8, 213.1)	<0.01
餐后 120 min	254.9 (209.4, 308.1)	103.0 (81.0, 111.5)*	87.1 (76.1, 125.0)**	124.2 (110.1, 140.1)	<0.01
餐后 180 min	211.6 (164.8, 224.8)	117.3 (102.9, 136.0)	68.4 (60.0, 84.0)***	118.1 (117.4, 131.7)	<0.01

注: CP 为慢性胰腺炎; IGT 为糖耐量减低; PPDM-C 为慢性胰腺炎后糖尿病; T2DM 为 2 型糖尿病; ghrelin 为促进生长激素释放素; GIP 为抑胃肽; GLP-1 为胰高血糖素样肽-1; PP 为胰多肽; 与同时时间点单纯 CP 组比较, **P*<0.05, ***P*<0.01, ****P*<0.001

表 3 不同类型 CP 患者馒头餐试验后胰多肽水平 AUC

AUC	单纯 CP (<i>n</i> =5)	CP+IGT (<i>n</i> =6)	PPDM-C (<i>n</i> =5)	CP+T2DM (<i>n</i> =4)	<i>P</i> 值
AUC ₀₋₃₀	5 417.2 (5 426.5, 6 823.0)	3 318.1 (5 426.1, 4 447.2)*	3 078.6 (5 426.2, 3 648.0)**	4 700.2 (5 426.0, 5 132.1)	0.003
AUC ₀₋₆₀	10 118.7 (5 426.0, 12 854.4)	5 671.8 (5 426.7, 6 192.1)**	5 159.8 (5 426.9, 6 767.8)**	8 005.5 (5 426.7, 8 684.0)	0.001
AUC ₀₋₁₂₀	21 669.0 (5 426.8, 25 923.3)	9 610.8 (5 426.7, 11 016.6)**	8 818.8 (5 426.4, 12 633.9)**	12 428.1 (5 426.5, 13 593.9)	0.004
AUC ₀₋₁₈₀	28 435.5 (5 426.5, 31 385.2)	15 753.1 (5 426.1, 17 704.3)*	11 732.8 (5 426.1, 15 579.4)***	18 810.4 (5 426.4, 19 588.9)	0.001

注: CP 为慢性胰腺炎; IGT 为糖耐量减低; PPDM-C 为慢性胰腺炎后糖尿病; T2DM 为 2 型糖尿病; AUC 为曲线下面积; AUC₀₋₃₀、AUC₀₋₆₀、AUC₀₋₁₂₀、AUC₀₋₁₈₀ 分别为餐前与餐后 30、60、120、180 min 之间的胰多肽水平 AUC; 与同时时间段单纯 CP 组比较, **P*<0.05, ***P*<0.01, ****P*<0.001

讨 论

胰腺是人体重要的内分泌器官,发生 CP 时,胰腺局部炎症伴纤维化的机械挤压可能造成胰岛组

织破坏和功能受损,导致胰腺内分泌激素分泌紊乱,表现为糖耐量异常或 DEP。既往研究认为,β 细胞胰岛素分泌功能下降是 CP 患者出现糖耐量异常的主要原因^[9]。一项组织学研究^[10]表明,CP 患者胰腺体积缩小约 21%,β 细胞面积减少约 29%,β 细胞

大量减少致胰岛素分泌相应减少,从而出现糖耐量异常,随病程进展可发展为PPDM-C。

PP为神经肽Y家族成员,主要由胰岛PP细胞分泌,食物中的蛋白质、脂肪消化产物可通过迷走神经反射刺激其分泌,具有调节胃肠运动以及胰岛素和胰高血糖素分泌的作用^[11]。研究显示PP可减缓胃排空和肠道活动,减少肝脏葡萄糖生成、增加肝脏胰岛素敏感性^[12],抑制生长抑素间接升高胰岛素分泌^[13],抑制胰高血糖素分泌^[14],防止餐后血糖升高^[15]。在CP病程中,PP细胞的分泌功能随胰岛损伤而下降^[16]。研究表明DEP患者均存在胰岛素抵抗,PP应答不足在其中起关键作用^[17]。PP细胞主要分布于胰岛外周,分散在腺泡细胞与腺管细胞之间。有学者指出,位于胰岛中央的 β 细胞受PP细胞保护,PP细胞分泌减少是胰岛受损的早期表现^[12]。本研究中胰岛功能受损患者馒头餐试验后PP水平均较低,不同类型CP组间PP水平的AUC存在显著差异,与Hart等^[18]的研究结果相似。Qi等^[19]的研究也发现,CP患者餐后PP应答不足,PPDM-C患者的PP水平变化趋势与T2DM相似。Perez-Frances等^[20]的研究表明,小鼠和人类的某些胰岛PP细胞表现出与 α 、 δ 细胞类似的功能可塑性和治疗潜力,可在 β 细胞损伤后发生基因表达改变并参与胰岛素产生。在糖尿病状态下,餐后PP分泌增加可以被认为是抵消 β 细胞功能障碍和减少餐后葡萄糖快速波动的代偿机制。但在CP患者中,随着病程的延长,胰腺广泛纤维化最终导致PP应答不足^[18]。通过激活胰腺神经肽Y4受体,PP可保护 β 细胞免于凋亡并逆转胰岛素抵抗,有望成为糖尿病的潜在治疗药物^[21-22]。一项随机对照试验显示,皮下输注PP可增强胰岛素敏感性,减少接受胰岛素泵治疗的长期1型糖尿病或DEP患者对胰岛素的需求^[23]。因此,随着CP的进展,PP分泌可能呈现先增加后减少的变化趋势,PP细胞在PPDM-C中的作用有待进一步研究阐明。

正常情况下,胰岛分泌的激素与胃肠道内分泌细胞分泌的激素相互影响,参与维持内环境稳态,即所谓的肠-胰岛轴。GLP-1和GIP是肠道消化和吸收营养物质时释放的激素。GLP-1由肠道L细胞分泌,能刺激葡萄糖诱导的胰岛素合成和分泌、抑制胰高血糖素分泌、延缓胃排空、抑制食欲和摄食;并能促进 β 细胞生长、分化并减少其凋亡,发挥 β 细胞的保护作用^[24-26]。GIP则由肠道K细胞合成,可刺激胰岛素分泌、调节胰高血糖素分泌、抑制胃运动和

排空。CP患者由于营养物质消化、吸收不全,胃激素刺激引起的胰岛素分泌减少,餐后胰岛素水平下降,导致血糖升高。本研究中不同类型CP患者的GIP、GLP-1水平均于馒头餐试验后上升,在餐后60 min左右达峰值,之后逐渐下降,变化趋势大致相仿,表明CP患者存在肠促胰岛素反应受损,与Qi等^[19]的研究结果相似。尽管不同类型CP患者的绝对差异较小,但该差异有统计学意义,且在不同餐后时间点呈现出一致的趋势,提示其可能反映了CP患者肠促胰岛素反应的真实病理生理改变。由于组间差异微小但显著,需要进一步设计方案以确认CP患者的肠促胰岛素反应特点。

Ghrelin是生长激素促分泌素受体(growth hormone secretagogue-receptor, GHS-R)的天然配体,主要由胃肠道尤其是胃内分泌细胞分泌,具有刺激生长激素释放和胃肠道蠕动、促进摄食、抑制胰腺外分泌和内分泌、促进组织再生、抑制炎症介质、抗过氧化物形成等作用^[11,15,27]。有观点认为ghrelin是一种新型胰岛激素,可由胰岛 ϵ 细胞产生,抑制葡萄糖诱导的胰岛素释放^[28];其水平降低与胰岛素水平升高、胰岛素抵抗有关^[29]。本研究发现PPDM-C患者的ghrelin水平在馒头餐试验30 min后呈下降趋势,与Lv等^[30]的研究发现一致。鉴于正常成人胰岛中仅有少量 ϵ 细胞,胃肠道尤其是胃内分泌细胞X/A样细胞分泌的ghrelin在调节胰岛功能中发挥重要作用。Ghrelin可抑制代谢器官的代谢型炎症,保护胰腺腺泡细胞,并减轻胰腺纤维化^[31]。动物模型研究^[32]表明,在由胃X/A样细胞mTORC1信号活化诱导的胰腺纤维化小鼠模型中,ghrelin的产生被抑制,胰岛素分泌和葡萄糖稳态受损;给予外源性ghrelin则可逆转胰腺纤维化,减轻胰岛素水平下降和葡萄糖不耐受。由此表明ghrelin是胰腺微环境完整性的关键调节因子,与 β 细胞、葡萄糖代谢密切相关。Ghrelin有望成为区分PPDM-C与其他类型糖尿病的标志性激素,补充ghrelin可能成为预防胰腺纤维化的新策略。

本研究发现,PPDM-C患者馒头餐试验后PP水平与ghrelin分泌存在负向趋势,但差异未达到统计学意义,可能与本研究的样本量较小有关。此外,在PPDM-C疾病晚期,胰岛结构的实质性破坏可能是激素紊乱的主导因素,单一激素间的量化关系可能会被多重病理因素所掩盖。

综上所述,本研究比较了不同类型CP患者馒头

头餐试验前后胰腺和胃肠激素水平的变化趋势,初步分析显示与单纯 CP 相比,PPDM-C 患者存在餐后 ghrelin、PP 反应降低,提示有可能通过动态监测 CP 患者的 PP 和 ghrelin 水平早期识别出存在向 PPDM-C 进展风险的高危人群,实现风险预警,为优化 CP 治疗方案、降低 PPDM-C 发病率提供指导。然而,本研究也存在一定的局限性。研究性质为单中心小样本量的探索性研究,有限的样本量导致各组在性别、年龄分布等基本特征方面不平衡,未来需开展多中心大样本研究,在研究设计阶段尽可能匹配各组人口学特征,并通过多因素分析校正潜在混杂因素的干扰,以发现不同类型 CP 患者餐后激素水平的变化规律,为了解 PPDM-C 与糖尿病发病机制,以及与潜在胰腺疾病的生理学相关性提供依据,为 PPDM-C 特异性生物学标志物的筛选提供更稳健的证据。

参考文献

- [1] ADDENDUM. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes - 2021[J]. Diabetes Care, 2021, 44 (Suppl 1): S15-S33.
- [2] PETROV M S, YADAV D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16 (3): 175-184.
- [3] ZHU X, LIU D, WEI Q, et al. New-onset diabetes mellitus after chronic pancreatitis diagnosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Pancreas, 2019, 48 (7): 868-875.
- [4] DA SILVA XAVIER G. The cells of the islets of Langerhans[J]. J Clin Med, 2018, 7 (3): 54.
- [5] LATORRE R, STERNINI C, DE GIORGIO R, et al. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication[J]. Neurogastroenterol Motil, 2016, 28 (5): 620-630.
- [6] 严励,刘顺莲,程桦,等.馒头餐试验和胰升糖素 C 肽刺激试验评价胰岛 B 细胞功能的比较[J]. 中国糖尿病杂志, 1999, 7 (4): 201-202.
- [7] 胰岛 B 细胞功能研究协作组. 正常人馒头餐试验过程中血糖、胰岛素、C 肽的观察[J]. 中华医学杂志, 1982, 62 (11): 643-647.
- [8] 中国医师协会胰腺病专业委员会慢性胰腺炎专委会. 慢性胰腺炎诊治指南(2018, 广州)[J]. 中华胰腺病杂志, 2018, 18 (5): 289-296.
- [9] 侯圣忠, 龙海若, 田伯乐. 慢性胰腺炎时胰腺内、外分泌功能不全的发生机制及处理[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2018, 25 (12): 1521-1526.
- [10] SCHRADER H, MENGE B A, SCHNEIDER S, et al. Reduced pancreatic volume and beta-cell area in patients with chronic pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2009, 136 (2): 513-522.
- [11] SANGER G J, LEE K. Hormones of the gut-brain axis as targets for the treatment of upper gastrointestinal disorders [J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7 (3): 241-254.
- [12] HENNIG R, KEKIS P B, FRIESS H, et al. Pancreatic polypeptide in pancreatitis[J]. Peptides, 2002, 23 (2): 331-338.
- [13] KIM W, FIORI J L, SHIN Y K, et al. Pancreatic polypeptide inhibits somatostatin secretion[J]. FEBS Lett, 2014, 588 (17): 3233-3239.
- [14] ARAGÓN F, KARACA M, NOVIALS A, et al. Pancreatic polypeptide regulates glucagon release through PPYR1 receptors expressed in mouse and human alpha-cells[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1850 (2): 343-351.
- [15] ALHABEED H, ALFAIZ A, KUTBI E, et al. Gut hormones in health and obesity: the upcoming role of short chain fatty acids[J]. Nutrients, 2021, 13 (2): 481.
- [16] ANDERSEN D K. Mechanisms and emerging treatments of the metabolic complications of chronic pancreatitis[J]. Pancreas, 2007, 35 (1): 1-15.
- [17] ASLAM M, VIJAYASARATHY K, TALUKDAR R, et al. Reduced pancreatic polypeptide response is associated with early alteration of glycemic control in chronic pancreatitis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 160: 107993.
- [18] HART P A, KUDVA Y C, YADAV D, et al. A reduced pancreatic polypeptide response is associated with new-onset pancreatogenic diabetes versus type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108 (5): e120-e128.
- [19] QI L, WEI Q, NI M, et al. Pancreatic and gut hormone responses to mixed meal test in post-chronic pancreatitis diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab, 2022, 48 (3): 101316.
- [20] PEREZ-FRANCES M, VAN GURP L, ABATE M V, et al. Pancreatic Ppy - expressing γ - cells display mixed phenotypic traits and the adaptive plasticity to engage insulin production[J]. Nat Commun, 2021, 12 (1): 4458.
- [21] GOODARZI M O, PETROV M S. Diabetes of the exocrine pancreas: implications for pharmacological management [J]. Drugs, 2023, 83 (12): 1077-1090.
- [22] ZHU W, TANDAY N, FLATT P R, et al. Pancreatic polypeptide revisited: potential therapeutic effects in obesity-diabetes[J]. Peptides, 2023, 160: 170923.

- [23] RABIEE A, GALIATSATOS P, SALAS-CARRILLO R, et al. Pancreatic polypeptide administration enhances insulin sensitivity and reduces the insulin requirement of patients on insulin pump therapy[J]. J Diabetes Sci Technol, 2011, 5 (6): 1521-1528.
- [24] CHEANG J Y, MOYLE P M. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-based therapeutics: current status and future opportunities beyond type 2 diabetes[J]. ChemMedChem, 2018, 13 (7): 662-671.
- [25] TUDURÍ E, LÓPEZ M, DIÉGUEZ C, et al. Glucagon-like peptide 1 analogs and their effects on pancreatic islets[J]. Trends Endocrinol Metab, 2016, 27 (5): 304-318.
- [26] DRUCKER D J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1[J]. Cell Metab, 2018, 27 (4): 740-756.
- [27] NAPOLITANO T, SILVANO S, VIEIRA A, et al. Role of ghrelin in pancreatic development and function[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20 Suppl 2: 3-10.
- [28] YADA T, DAMINDORJ B, RITA R S, et al. Ghrelin signalling in β -cells regulates insulin secretion and blood glucose[J]. Diabetes Obes Metab, 2014, 16 Suppl 1: 111-117.
- [29] PRODAM F, CADARIO F, BELLONE S, et al. Obestatin levels are associated with C-peptide and antiinsulin antibodies at the onset, whereas unacylated and acylated ghrelin levels are not predictive of long-term metabolic control in children with type 1 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (4): E599-E607.
- [30] LV Y, LU X, LIU G, et al. Differential diagnosis of post pancreatitis diabetes mellitus based on pancreatic and gut hormone characteristics[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109 (8): 2003-2011.
- [31] YANAGI S, SATO T, KANGAWA K, et al. The homeostatic force of ghrelin[J]. Cell Metab, 2018, 27 (4): 786-804.
- [32] YU R, LI Z, LIU S, et al. Activation of mTORC1 signaling in gastric X/A-like cells induces spontaneous pancreatic fibrosis and derangement of glucose metabolism by reducing ghrelin production[J]. EBioMedicine, 2018, 36: 304-315.
- (2025-09-03 收稿; 2025-09-21 修回)
(本文编辑: 蒋晓玲)

· 简 讯 ·

《胃肠病学》征稿、征订启事

《胃肠病学》创刊于1996年,1999年起正式对国内外公开发刊,主管单位为国家教育部,由上海交通大学医学院附属仁济医院主办,上海市消化疾病研究所编辑出版,中国标准连续出版物号:ISSN 1008-7125/CN 31-1797/R,邮发代号:4-624。

《胃肠病学》为消化专业综合性学术期刊,办刊宗旨是为消化病学领域内的研究成果、临床经验、新观点和各种假说的交流与沟通提供园地。特邀一批国内消化病学领域著名专家学者担任编委、通讯编委和顾问,具有较高的学术水准。

《胃肠病学》为中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊),并被Elsevier Scopus、Embase、世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库(中国知网)、万方数据、维普数据、美国化学文摘社(CAS)、日本科学技术振兴机构数据库(JST)、龙源期刊网等多家国内外重要数据库收录,在消化病学高质量科技期刊分级目录中被评定为T2级。

《胃肠病学》常设栏目有述评、特约文稿、医学继续教育、论著、短篇论著、综述、病例分析与个案报道,并不定期开设共识与指南(包括解读)、会议纪要、讲座、国外文献阅读、学术争鸣等栏目。

《胃肠病学》为月刊,大16开,64页,2025年起每期定价调整为20.00元,全年240.00元,由上海市报刊发行局统一发行。欲订阅本刊的单位或个人,请直接到当地邮政局办理订阅手续。

编辑部地址:上海市山东中路145号,邮编:200001;联系电话:021-63286942, 021-53882318

投稿和咨询请联系编辑部官方邮箱: gastroenterology88@126.com