

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.10.033

◇临床医学◇

儿童功能性消化不良 140 例临床分析

王波, 王妃, 刘天媚

作者单位: 琼海市中医院儿科, 海南 琼海 571400

摘要:目的 探讨琼海市儿童功能性消化不良(Functional Dyspepsia, FD)与胃肠激素之间的关系,为我市儿童FD的防治提供科学依据。方法 选取2017年3月至2019年3月在琼海市中医院就诊的140例6~13岁儿童,年龄(9.1±2.3)岁,根据年龄将患儿分为≤9岁组和>9岁组,其中男86例,女54例,采用罗马IV标准进行FD诊断,比较两组患儿FD的常见临床表现;幽门螺旋杆菌(Helicobacter Pylori, Hp)感染检查采用¹³C呼气试验,采用ELISA法检测患儿血浆中的瘦素、生长素及酪酪肽水平,并分析这三种胃肠激素与FD患儿Hp感染之间的关系;采用SPSS 22.0统计软件进行分析。结果 研究发现,140例患儿中上腹痛的发生率最高(93.57%),其次为恶心和(或)呕吐(74.29%)、早饱(55%)和腹胀(31.43%)。≤9岁组与>9岁组相比,腹痛、恶心和(或)呕吐差异无统计学意义($P>0.05$);早饱、腹胀差异有统计学意义($P<0.05$)。不同组间儿童Hp阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患儿血浆中瘦素水平比较, Hp阳性组患儿血浆中瘦素水平(2 435.32±256.13)ng/L显著高于Hp阴性组(1 898.45±304.88)ng/L;两组患儿血浆中生长素水平比较, Hp阳性组患儿血浆中生长素水平(212.06±19.81)ng/L显著低于Hp阴性组(296.27±26.57)ng/L;两组患儿血浆中酪酪肽水平比较Hp阳性组患儿血浆中酪酪肽水平与Hp阴性组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 瘦素、生长素及酪酪肽这三种胃肠激素参与了儿童FD的发病机制,可能会成为儿童FD临床治疗的新靶点。

关键词:消化不良/病因学; 瘦素; 胃促生长素; 功能性消化不良; 幽门螺旋杆菌; 胃肠激素; 儿童

Clinical analysis of 140 children with functional dyspepsia

WANG Bo, WANG Fei, LIU Tianmei

Author Affiliation: Department of Pediatrics, Qionghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qionghai, Hainan 571400, China

Abstract: Objective To explore the relationship between functional dyspepsia (FD) and gastrointestinal hormones in children in Qionghai city, and to provide scientific evidence for prevention and treatment of FD in children in this city. **Methods** A total of 140 children aged 6-13 years old who were admitted to the Qionghai Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2017 to March 2019 were selected, with the age of (9.1±2.3) years old. The children were divided into ≤9 years old group and >9 years old group according to age, including 86 males and 54 females. The FD diagnosis was performed using the Rome III criteria. The common clinical manifestations of FD in the two groups were compared. The Helicobacter pylori (Hp) infection was tested by ¹³C breath test and detected by ELISA. The plasma levels of leptin, ghrelin and PYY were analyzed, and the relationship between these three gut hormones and Hp infection in children with FD was analyzed. SPSS 22.0 statistical software was used for analysis. **Results** The study found that the incidence of upper abdominal pain was highest in 140 patients (93.57%), followed by nausea and/or vomiting (74.29%), early satiety (55%) and bloating (31.43%). There was no significant difference in abdominal pain, nausea and/or vomiting between the 9-year-old group and the >9-year-old group ($P>0.05$). The difference of early satiety and abdominal distension was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in Hp positive rate between children in different groups ($P>0.05$). The plasma leptin level in HP positive group (2 435.32±256.13)ng/L was significantly higher than that in HP negative group (1 898.45±304.88)ng/L; ghrelin auxin level in HP positive group (212.06±19.81)ng/L was significantly lower than that in HP negative group (296.27±26.57)ng/L. There was no significant difference in the plasma PYY level between the two groups in the Hp positive group and the Hp negative group ($P>0.05$). **Conclusion** Leptin, ghrelin and PYY are involved in the pathogenesis of childhood FD and may become a new target for clinical treatment of children with FD.

Key words: Dyspepsia/ etiology; Leptin; Ghrelin; Functional dyspepsia; Helicobacter pylori; Gut hormone; Child

作为最常见的胃肠道疾病之一,功能性消化不良(Functional Dyspepsia, FD)被定义为是一种具有持续上消化道症状的慢性疾病,目前尚没有明确的病因^[1]。大量研究显示人群的FD的患病率为10%~

30%^[2]。关于FD的发病机制目前已提出了几种机制:胃排空延迟、胃酸分泌过多、心理因素、内脏超敏反应以及幽门螺杆菌感染^[3]。有研究表明,在胃溃疡和十二指肠溃疡病人中存在幽门螺杆菌(Heli-

cobacter pylori, Hp)感染的病人超过90%^[4-7]。FD作为一种最常见的功能性胃肠道疾病,其与Hp感染之间的关系尚未明确报道。胃肠激素又被称为脑肠肽,近些年来,有关脑肠肽的研究得到了飞速的发展,许多的疾病机制研究中脑肠肽都参与其中,并且已大量应用于疾病的诊断和临床^[8]。近年来发现瘦素(Leptin)、生长素(Ghrelin)及酪酪肽(PYY)这三种胃肠激素均与摄食相关,其中生长素是一种饥饿激素,它的主要作用是促进食欲,而瘦素和酪酪肽属于饱食激素,它们的主要作用是抑制食欲^[9]。在临床表现上,FD病人经常会出现早饱、厌食、呕吐和恶心等症状,这可能与上述胃肠激素密切相关。因此,本课题拟采用ELISA法检测病儿血浆中的瘦素、生长素及酪酪肽水平,并分析这三种胃肠激素与FD病儿Hp感染之间的关系,为FD病儿的临床治疗与发病机制提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017年3月至2019年3月在琼海市中医院就诊的140例6~13岁儿童,男86例,女54例,年龄(9.1±2.3)岁,根据年级将病儿分为≤9岁组63例(1~3年级)和>9岁组77例(4年级及以上)。病儿监护人或近亲属知情同意,本研究符合《世界医学会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 诊断依据 依据罗马IV标准诊断儿童是否患功能性消化不良,即符合以下1项或多项条件:①餐后饱胀;②早饱;③上腹疼痛或烧灼感,与排便无关;④没有可解释该症状的器质性疾病。且在过去的6个月中,症状发生3个月以上。

1.3 实验材料 尿素¹³C呼气试验诊断试剂盒(北京勃然制药有限公司),人生长激素释放肽生长素(GHRP-生长素)ELISA检测试剂盒、人瘦素ELISA试剂盒、人酪酪肽ELISA试剂盒(美国R&D公司),¹³C呼气质谱仪离心机,-80℃超低温冰箱,酶标仪。

1.4 ¹³C呼气试验 对通过罗马IV标准诊断为FD的病儿进行¹³C呼气试验,检查Hp的感染情况。

试验方法:①病儿1个月内未服用抗生素或7d内未服用抗酸药物,对病儿进行空腹检查。②收集0 min呼气:先将吸管插入样品管底部,病儿维持正常呼气时,用吸管将气慢慢通进样品管底部,维持4~5 s后拔出吸管,立刻旋紧试管盖。③30 min的呼气:病儿用100 mL矿泉水送服一粒尿素¹³C胶囊,静坐30 min,再按步骤②收集服用尿素¹³C的呼气,旋紧试管盖。④将收集的0 min和30 min的样品管,在质谱仪上进行¹³CO₂检测。⑤阳性判断值:诊断结果是以30 min时样品中所测¹³CO₂的δ‰(千分差值)

与0 min呼气样品的δ‰值的差值表示,即检测值=δ‰(30 min)-δ‰(0 min)。阳性判断值≥(4.0±0.4)时,可判定病儿为Hp阳性。

1.5 ELISA法检测 病儿血浆中瘦素、生长素及酪酪肽的表达水平。

1.5.1 收集血浆 140例病儿上午空腹采集静脉血3 mL。在样品中分别加入30 μL的EDTA和20 μL的抑肽酶,充分混匀后静置4 h,离心样品2 000 r/min 15 min,收集血浆,置于-80℃超低温冰箱冻存。

1.5.2 采用相关试剂盒检测 血浆中瘦素、生长素及酪酪肽的相对表达量,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.6 统计学方法 本研究中数据均采用SPSS 22.0进行统计分析,计量资料比较采用t检验,计数资料比较采用χ²检验,P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组间儿童临床症状 如表1所示,140例病儿中上腹痛的发生率最高(93.57%),其次为恶心和(或)呕吐(74.29%)、早饱(55.00%)和腹胀(31.43%)。研究结果显示:≤9岁组与>9岁组相比,腹痛、恶心和(或)呕吐差异无统计学意义(P>0.05);早饱、腹胀差异有统计学意义(P<0.05)。

表1 不同组间功能性消化不良儿童临床症状比较/例(%)

组别	例数	腹痛	恶心和(或)呕吐	早饱	腹胀
≤9岁组	63	60(95.24)	48(76.19)	37(58.73)	15(23.81)
>9岁组	77	71(92.21)	56(72.73)	40(51.95)	29(37.66)
合计	140	131(93.57)	104(74.29)	77(55.00)	44(31.43)
χ ² 值		2.517	1.365	10.728	15.743
P值		0.262	0.519	0.005	0.000

2.2 不同组间儿童Hp阳性率比较 140例病儿中Hp阳性87例,总阳性率为62.14%,其中≤9岁组与>9岁组病儿中Hp阳性率分别为39例(39/63,61.90%)与48例(48/77,62.34%),差异无统计学意义(P>0.05);≤9岁组与>9岁组病儿中男性女性比例分别为40/23和46/31,其组内男女性Hp阳性率差异无统计学意义(χ²=0.253、1.675,P=0.546、0.288)。

2.3 不同Hp感染组间儿童瘦素、生长素及酪酪肽水平 根据病儿Hp感染情况,在87例Hp阳性病儿中随机抽取53例病儿,将这53例Hp阳性病儿编为Hp阳性组;将另53例Hp阴性病儿编为Hp阴性组。采用t检验比较Hp阳性组与Hp阴性组病儿血浆中瘦素、生长素及酪酪肽水平,见表2。研究结果显示:两组病儿血浆中瘦素水平比较,Hp阳性组病儿血浆中瘦素水平显著高于Hp阴性组;两组病儿血

浆中生长素水平比较, Hp 阳性组患儿血浆中生长素水平显著低于 Hp 阴性组; 两组患儿血浆中酪酪肽水平比较 Hp 阳性组患儿血浆中酪酪肽水平与 Hp 阴性组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 不同 Hp 感染组间功能性消化不良儿童瘦素、生长素及酪酪肽水平/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	瘦素	生长素	酪酪肽
Hp 阳性	53	2 435.32±256.13	212.06±19.81	70.22±16.32
Hp 阴性	53	1 898.45±304.88	296.27±26.57	51.25±10.92
<i>t</i> 值		-3.082	7.125	1.629
<i>P</i> 值		0.004	0.000	0.072

3 讨论

儿童胃肠道发育尚不完全, 易发生功能性消化不良等消化系统疾病。由于儿童 FD 发病机制十分复杂, 可能由多种因素如生活习惯、幽门螺旋杆菌、微量元素缺乏等的影响, 造成经常性发作、疾病难愈^[10], 易造成饮食量减少、活动降低, 影响病儿的发育和生活。近年来, 有研究发现, 儿童 FD 与 Hp 感染的关系十分密切^[11]。Hp 感染会影响儿童 FD 病人胃肠功能紊乱, 造成胃延迟排空, 最终可能导致病儿的慢性器质性病变^[12]。

脂肪中能量储存状态可影响瘦素表达, 因为它注射到瘦素缺乏的正常小鼠中引起食物摄入、体质量和体脂的显著减少^[13]。研究显示瘦素水平升高, 通过大脑作用降低食欲和增加产热来预防肥胖^[14], 肥胖人类和其他哺乳动物的脂肪含量中血清瘦素水平增加就证明了这一点。在啮齿动物过量喂食和人类餐后过量饮食数天后, 瘦素水平在数小时内增加, 而在开始禁食后, 瘦素水平可在数小时内降低^[15-16]。下丘脑和脑干被认为是负责调节体质量的主要稳态脑区。生长素与其受体的合成激动剂一样, 是生长激素中的促分泌素^[17]。除此之外, 最近对啮齿动物的研究表明, 生长素释放肽可以为大脑提供外周信号, 刺激食物摄入和啮齿动物肥胖。据报道, 慢性生长素给药也会导致啮齿动物体质量增加和肥胖^[18]。有研究显示给大鼠注射酪酪肽 3-36 可抑制食物摄入和大鼠体质量增加。在人类中, 输入一定浓度的酪酪肽 3-36 可显著降低食欲, 并在 24 h 内减少 33% 的食物摄入量。

瘦素主要是一种由脂肪细胞分泌的饱食激素; 而生长素是一种饥饿激素, 它的主要作用是促进食欲; 酪酪肽主要是由结肠和回肠分泌的, 它也是一种饱食激素。本研究结果显示: FD 患儿感染 Hp 后增加了血浆中的瘦素水平而降低了血浆中的生长素水平, 而 FD 患儿感染 Hp 不影响血浆中酪酪肽水平。

参考文献

- [1] LIANG L, HU M, YUAN L, et al. Association between metabolic profile and microbiomic changes in rats with functional dyspepsia [J]. Rsc Advances, 2018, 8(36): 20166-20181.
- [2] RASPANTI CG, BONETTO CC, VISSIO C, et al. Prevalence and antibiotic susceptibility of coagulase-negative Staphylococcus species from bovine subclinical mastitis in dairy herds in the central region of argentina [J]. Revista Argentina De Microbiologia, 2016, 48(1): 50-56.
- [3] CHUMPITAZI BP, ROBAYOTORRES CC, TSAI C M, et al. Demographic and clinical correlates of mucosal disaccharidase deficiencies in children with functional dyspepsia. [J]. American Journal of Human Genetics, 2018, 66 Suppl 3: S52-S55.
- [4] 丁召路. 儿童幽门螺杆菌感染相关问题——中国儿童幽门螺杆菌感染流行病学现状与变迁 [J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(7): 497-499.
- [5] 李红艳, 邓涛, 占义军, 等. 3368 例武汉市儿童幽门螺杆菌感染的临床分析 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(1): 63-65.
- [6] 陈凤, 刘文莉, 耿岚岚, 等. 儿童消化性溃疡病 140 例临床分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(2): 124-127.
- [7] TRAN LS, FERRERO RL. Isolation of mouse primary gastric epithelial cells to investigate the mechanisms of helicobacter pylori associated disease. [J]. Methods Mol Biol, 2018, 1725: 119-126.
- [8] 毛兰芳, 汪龙德, 张宏伟, 等. 功能性消化不良与脑肠肽的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(4): 570-576.
- [9] 潘淑波, 刘欣. 胃肠激素酪酪肽的特性及其与疾病关系的研究进展 [J]. 陕西医学杂志, 2009, 38(10): 1382-1383.
- [10] 刘焕梅, 张春侠. 健胃消食口服液联合莫沙比利治疗儿童功能性消化不良疗效观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(2): 105-107.
- [11] 赵煜, 刘凤林, 甄丽娜, 等. 幽门螺杆菌感染对儿童功能性消化不良胃电参数的影响 [J]. 天津医药, 2014, 42(1): 20-23.
- [12] TALLEY NJ, FORD AC. Functional dyspepsia [J]. N Engl J Med, 2015, 373(19): 1853-1863.
- [13] BURNETT LC, SKOWRONSKI AA, RAUSCH R, et al. Determination of the half life of circulating leptin in the mouse [J]. International Journal of Obesity, 2017, 41(3): 355-359.
- [14] CAO Q, ZHU X, ZHAI X, et al. Leptin suppresses microRNA-122 promoter activity by phosphorylation of foxO1 in hepatic stellate cell contributing to leptin promotion of mouse liver fibrosis. [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 339: 143-150.
- [15] ANDERSON BM, JACOBSON L, NOVAKOVIC ZM, et al. Oral delivery of [D-Leu-4]-OB3 and MA-[D-Leu-4]-OB3, synthetic peptide leptin mimetics: immunofluorescent localization in the mouse hypothalamus. [J]. Brain Research, 2017, 1664: 1-8.
- [16] 孙英冬, 马凯. Ghrelin 与肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(7): 666-669.
- [17] POHER AL, TSCHÖP MH, MÜLLER TD. Ghrelin regulation of glucose metabolism [J]. Peptides, 2018, 100: 236-242.
- [18] ABU DAYYEH BK, JIRAPINYO P, THOMPSON CC. Plasma ghrelin levels and weight regain after roux-en-y gastric bypass surgery [J]. Obes Surg, 2017, 27(4): 1031-1036.

(收稿日期: 2019-09-18, 修回日期: 2019-10-22)