



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.022

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.022

· 继续教育园地 ·

糖尿病与常见食管疾病相关性的研究进展

周明华 郑世华 樊发超

[摘要] 糖尿病引起的胃肠功能紊乱可累及整个消化道,其中食管病变却很少被关注。实际上糖尿病引起的食管病变发病率明显高于胃轻瘫,且严重损害患者生活质量,而部分患者早期无明显临床表现,往往容易被忽视。糖尿病亦被认为与食管癌发生的风险存在相关性。因此,糖尿病患者早期行食管相关性检查并积极早期治疗可有效改善预后。本文对近年来关于糖尿病与食管疾病相关性的研究进展进行简要综述。

[关键词] 糖尿病; 胃肠功能紊乱; 食管疾病

[中图分类号] R451

[文献标识码] A

作者单位:443003 湖北宜昌,三峡大学第一临床医学院 宜昌市中心人民医院消化内科

通讯作者:郑世华, E-mail:406171269@qq.com

综上,糖尿病和抑郁作为威胁人类健康的两大疾病,互为彼此的影响因素。近年来,糖尿病合并抑郁的发病率不断上升,是典型的生理合并心理性疾病。因此,医护人员要正确认识糖尿病合并抑郁的发生原因和影响因素,及时采取措施,避免诱发因素的同时制定有效的干预策略,对预防疾病发生、减轻患者痛苦、提高其生活质量具有重要作用。

参考文献

- [1] Mansori K, Shiravand N, Shadmani FK, et al. Association between depression with glycemic control and its complications in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(2):1555-1560.
- [2] Park M, Reynolds CF 3rd. Depression among older adults with diabetes mellitus[J]. *Clin Geriatr Med*, 2015, 31(1):117-137.
- [3] Akimoto H, Tezuka K, Nishida Y, et al. Association between use of oral hypoglycemic agents in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and risk of depression: A retrospective cohort study[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, 7(6):1-8.
- [4] 任宇,方铭,俞俊,等.糖尿病抑郁共病治疗管理研究进展[J]. *药学实践杂志*, 2018, 36(4):297-300.
- [5] 陆亚娜,黄刚,赵莲萍. 2 型糖尿病共病抑郁的神经病理生理机制研究进展[J]. *中华精神科杂志*, 2020, 53(3):263-266.
- [6] Wang D, Shi L, Li L, et al. Subthreshold depression among diabetes patients in Beijing: Cross-sectional associations among sociodemographic, clinical, and behavior factors[J]. *J Affect Disord*, 2018, 237(1):80-86.
- [7] Xing S, Kim S, Schumock GT, et al. Risk of Diabetes Hospitalization or Diabetes Drug Intensification in Patients With Depression and Diabetes Using Second-Generation Antipsychotics Compared to Other Depression Therapies[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2018, 20(3):1-7.
- [8] Reimer A, Schmitt A, Ehrmann D, et al. Reduction of diabetes-related distress predicts improved depressive symptoms: A secondary analysis of the DIAMOS study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0181218.
- [9] Albasheer OB, Mahfouz MS, Solan Y, et al. Depression and related risk factors among patients with type 2 diabetes mellitus, Jazan area, KSA: A cross-sectional study[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(2):117-121.
- [10] Simayi A, Mohemaiti P. Risk and protective factors of co-morbid depression inpatients with type 2 diabetes mellitus: a meta analysis[J]. *Endocr J*, 2019, 66(9):793-805.
- [11] Sartorius N. Depression and diabetes[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2018, 20(1):47-52.
- [12] 华深,喻悦国,刘晓波,等.糖尿病伴抑郁患者囊泡单胺转运蛋白 2

由于城市化、老龄化和生活方式的改变以及肥胖症发病率的上升,糖尿病的患病率逐年升高,至 2045 年,全球糖尿病患者人数预计将会增至 6.289 亿^[1]。糖尿病是一个累及多系统的疾病,其中消化系统是受糖尿病影响的主要系统之一,近 75%

- 基因的多态性[J]. *中国心理卫生杂志*, 2021, 35(1):32-36.
- [13] 李艳艳,张会杰. 2 型糖尿病合并抑郁症患者血清 miR-25, miR107, miR124 水平及意义[J]. *临床心身疾病杂志*, 2020, 26(6):8-19.
 - [14] Leone T, Coast E, Narayanan S, et al. Diabetes and depression comorbidity and socio-economic status in low and middle income countries (LMICs): a mapping of the evidence[J]. *Global Health*, 2012, 8(39):1-10.
 - [15] Holt RI, de Groot M, Golden SH. Diabetes and Depression[J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14(6):491.
 - [16] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1961, 1(4):561-571.
 - [17] Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population[J]. *Appl Psychol Meas*, 1977, 1(3):385-401.
 - [18] Costantini L, Pasquarella C, Odone A, et al. Screening for depression in primary care with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9): A systematic review[J]. *J Affect Disord*, 2021, 15(279):473-483.
 - [19] Zung WW, Richards CB, Short MJ. Self-rating depression scale in an outpatient clinic: further validation of the SDS[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1965, 13(6):508-515.
 - [20] Bai X, Liu Z, Li Z, et al. The association between insulin therapy and depression in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(11):1-13.
 - [21] El Massry M, Alaeddine LM, Ali L, et al. Metformin: A Growing Journey from Glycemic Control to the Treatment of Alzheimer's Disease and Depression[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(12):2328-2345.
 - [22] Cai W, Xue C, Sakaguchi M, et al. Insulin regulates astrocyte gliotransmission and modulates behavior[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(7):2914-2926.
 - [23] Penckofer S, Byrn M, Adams W, et al. Vitamin D Supplementation Improves Mood in Women with Type 2 Diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 9(7):1-11.
 - [24] 李瑞花,王凯亮,李洪梅,等. 2 型糖尿病患者血糖波动与焦虑抑郁的相关性研究[J]. *临床内科杂志*, 2016, 66(6):415-416.
 - [25] Binsaleh AY, Perez A, Popovici I, et al. Impact of Antidepressant Use on Healthcare Utilization among Individuals with Type 2 Diabetes and Depression Symptoms in the United States: Sociodemographic, Clinical, and Behavioral Factors Matter[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(9):1904.
 - [26] 孙苗,王军奎,姬新才,等. 2 型糖尿病患者抑郁评分与左室射血分数的相关性研究[J]. *临床内科杂志*, 2018, 35(2):127-128.
 - [27] 蒋菊芳,张紫娟,徐玉芳,等. 延续性自我管理教育在糖尿病合并抑郁症患者康复中的应用效果[J]. *中华现代护理杂志*, 2016, 22(4):493-496.

(收稿日期:2021-03-16)

(本文编辑:张一冰)

的糖尿病患者存在某种长期的胃肠道症状,尤其是在血糖控制不佳或伴有其他并发症时^[2],严重影响了患者的生活质量。在糖尿病性胃肠道疾病的相关研究中关于食管疾病的报道较少,但与胃轻瘫相比,其发病率更高^[3]。此外,有研究指出糖尿病被认为可能是 Barrett 食管进展的独立危险因素^[4],且某些降糖药物(如磺脲类、胰岛素等)可能增加食管癌的发生风险,提示应关注糖尿病相关性食管损害,而大部分患者早期无明显临床表现,易被忽视。因此,糖尿病患者早期行食管相关性检查并进行积极早期治疗,可有效改善预后。

一、发病机制

糖尿病性食管疾病的发病机制一般包含以下几个方面:(1)高血糖:高血糖使得食管蠕动波的持续时间明显升高,而蠕动速度则相对降低,从而影响食管动力^[5]。(2)自主神经损害:有学者认为,神经细胞缺乏胰岛素受体,在高血糖状态下,胃肠神经与迷走神经存在“葡萄糖中毒”可能,神经轴索退化缩小呈节段性脱髓鞘病变,导致自主神经损害^[6]。(3)生物力学改变:慢性高糖状态下,糖基化终末产物沉积致使食管蛋白基质发生改变^[8],导致食道的生物力学特性重塑和改变,如食道扩张受限及强直^[7]。(4)精神心理因素:糖尿病是一种慢性进行性综合征,通常与多种精神疾病相关。伴有心理障碍的糖尿病患者出现消化道症状的概率更高^[9]。Clouse 等^[10]研究表明,近 87% 的糖尿病患者患有食管运动障碍,而精神心理因素是其主要的原因之一。(5)降糖药物使用:糖尿病患者需长期服用降糖药物,常用药物如二甲双胍最常见的不良反应是胃肠道异常,包括恶心、呕吐等,反复呕吐导致大量胃酸对食道黏膜造成损伤。丁显飞等^[13]研究表明,二甲双胍可能通过下调雷帕霉素靶蛋白下游通路中 4EBP1 和 S6K1 mRNA 的表达抑制人食管腺癌 KYSE450 的增殖,从而抑制食管腺癌的发生。而磺脲类药物、胰岛素等则可能增加食管癌的发生风险^[11,14-15]。

二、糖尿病与食管疾病

1. 食管运动障碍

糖尿病患者中,食管运动障碍的发生率约为 58% ~ 63%,明显高于胃轻瘫(13%),但仅有 15% 的患者存在临床症状,主要表现为烧心和吞咽困难^[3],大多数患者无明显临床表现,因此食管功能检测对糖尿病患者食管运动障碍的早期诊断至关重要。目前,国内外关于食管功能的检测方法中,以多通道腔内阻抗和高分辨率测压较为常见。多通道腔内阻抗与测压法结合使用时,可用于食道功能测试,此外,与 pH 值测量相结合可以区分酸和非酸回流。高分辨率测压(HRM)可输出彩色三维时空图像,能够反映 36 个通道平均压力水平,从而能更直观、动态地反映食管压力情况,显示食管体部各段情况及运动过程,可以检测到咽喉部至胃的全部压力值,并且采用了“地形图显像模式”,使食管动力检测更直观、更细致。HRM 具有定位准确、检查便捷、漏诊率低、准确性高等特点^[19-20]。

目前,国内外关于糖尿病食管动力障碍的药物治疗证据有限,主要通过饮食调节、促胃肠动力药物和质子泵抑制剂(PPI)的使用等来实现个体化治疗^[5];其中,促胃肠动力药物在临床

使用中相对较多,如多巴胺受体拮抗剂、5-羟色胺(5-HT)受体激动剂、胃动素激动剂(MA)等。甲氧氯普胺和多潘立酮作为最常见的多巴胺受体拮抗剂,通过选择性阻断多巴胺受体,产生促运动作用,引起胃窦压力、胃张力、胃窦收缩和十二指肠前运动活动增加,由于此类药物存在对中枢神经系统的不良影响(如嗜睡、运动障碍、锥体外系症状、高泌乳素血症等),因此需要谨慎使用^[5]。5-HT 受体激动剂(如莫沙必利、西沙必利、普芦卡必利等)与肠肌间神经丛 5-HT 受体结合后,通过增加胆碱能神经递质的释放,从而促进食道蠕动^[21]。研究结果显示,莫沙必利可增强食管继发性蠕动的机械敏感性,通过对 5-HT₄受体的高度亲和力和特异性,使肌间神经丛神经节后神经末端释放乙酰胆碱,直接促进食管运动,并减少胃食管反流,使静息状态下的食管下段括约肌压力升高,从而改善胃食管反流病(GERD)患者食管蠕动^[22]。

2. 胃食管反流

GERD 是由于食管贲门抗反流机制的减弱而导致胃十二指肠内容物反流入食管,引起的不适和(或)并发症,典型症状为胃灼热和反酸,部分患者还存在食管外表现,如咳嗽、咽炎等。目前有学者认为糖尿病会导致免疫功能下降、血管病变及自主神经病变,从而影响胃食管运动功能,因此 2 型糖尿病患者合并 GERD 的风险更高^[23]。与其他因素相关性 GERD 相同,胃镜检查、食管测压和食管 24 小时 pH 监测是诊断糖尿病合并 GERD 的主要方法。PPI 是目前用于 GERD 的最佳药物,并且适用于糖尿病患者。由于 PPI 具有功效好,安全性高的特点,在临床治疗过程中常会存在超疗程、超剂量及超适应证等不合理的用药情况^[24-25]。然而 PPI 与微量营养素吸收、骨矿物质密度、痴呆和心血管不良事件之间的关系仍然存在争议^[26]。一项病例对照研究结果显示,与非糖尿病患者相比,近 30% 使用二甲双胍的糖尿病患者存在维生素 B₁₂ 缺乏,其中二甲双胍治疗和同时使用 PPI 发生维生素 B₁₂ 缺乏的几率更高^[26]。即使某些关联仍存在争议,但糖尿病合并 GERD 患者的 PPI 使用应个体化,建议短期使用并监测其潜在不良反应。同样,生活方式改变对糖尿病合并 GERD 的治疗是有效的,如在进食 3 小时之后上床入睡,并抬高床头,可有效缓解烧心、反酸等症状^[5]。

3. Barrett 食管与食管腺癌

2 型糖尿病常以高胰岛素血症为特征,并与各种恶性肿瘤(包括肝、胰腺、子宫内膜、结肠直肠、乳房和膀胱的恶性肿瘤)的较高风险相关^[14]。糖尿病与食管癌的相关性研究相对较少,Barrett 食管是食管腺癌唯一已知的潜在前体,美国一项大型队列研究发现 Barrett 食管患者发生食道腺癌的风险是普通人群的 20 ~ 55 倍^[27]。很少有研究评估糖尿病与 Barrett 食管之间的联系,且研究结果不一致。英国一项临床研究结果显示,几乎没有证据表明糖尿病和 Barrett 食管之间存在关联^[28];而另一项研究发现,与正常人相比,糖尿病与 Barrett 食管的风险增加有关^[29]。一项大型汇总研究结果显示,糖尿病与食管腺癌风险增加有关,而与 Barrett 食管无关,但糖尿病可能会增加 Barrett 食管演变为腺癌的风险,且主要限于具有反流症状的个体^[30]。因此,对于糖尿病患者,尤其是存在胃食管反流症状的老年患者,早期行内镜检查明确是否存在食管病变至关重要。

4. 食管感染

食管念珠菌病是最常见的感染性食管炎。糖尿病患者的免疫力下降,长期高血糖状态使食管黏膜保护屏障减弱以及食管损伤,易并发感染性疾病如肺结核等其他消耗性疾病,再加上广谱抗生素的长期应用造成菌群失调,更易并发真菌感染^[31],临床症状主要表现为吞咽疼痛、吞咽困难和胸骨后疼痛感。内窥镜检查是念珠菌性食管炎的首选诊断方法,食管黏膜的直接可视化可确认是否有白色斑块或渗出液粘附在黏膜上,并且难以用水冲洗掉,有时可能出现黏膜破裂或溃疡,需对食管黏膜进行活检或冲刷以确诊^[32]。食管念珠菌病通常对抗真菌治疗的反应良好。与口咽念珠菌病相比,食管念珠菌病通常是全身性而非局部治疗。治疗食管念珠菌病最常用的药物是全身性抗真菌药物,如氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑等,对于可能无法耐受口服药物的患者可静脉给药^[31]。除积极有效的抗真菌治疗外,基础疾病的治疗也十分重要,应积极控制血糖,及时纠正脱水、电解质紊乱和酸中毒,改善患者一般状况,提高机体免疫功能。

三、小结

糖尿病通过多种机制影响食道功能,并在疾病的各个阶段诱导形态、感觉和运动改变,对患有长期进展性糖尿病、糖尿病血管病变、或糖尿病神经病变的患者有意识地进行食管内镜检查以及食管测压,必要时可行食管组织活检,以明确诊断。而适当的血糖控制可以延缓食道功能障碍的发生和发展,改善糖尿病患者的生活质量,并可进一步预防食管癌的发生。

参 考 文 献

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843.
- [2] Krishnan B, Babu S, Walker J, et al. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2013, 4(3): 51-63.
- [3] George NS, Rangan V, Geng Z, et al. Distribution of Esophageal Motor Disorders in Diabetic Patients With Dysphagia[J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(10): 890-895.
- [4] Iyer PG, Borah BJ, Heien HC, et al. Association of Barrett's esophagus with type II Diabetes Mellitus: results from a large population-based case-control study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(9): 1108-1114.
- [5] Monreal-Robles R, Remes-Troche J M. Diabetes and the Esophagus[J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2017, 15(4): 475-489.
- [6] 刘桂芳, 房玉涛. 糖尿病胃肠病变的现代研究进展[J]. 贵阳中医学院学报, 2016, 38(6): 74-78.
- [7] Zhao J, Gregersen H. Diabetes-induced mechanophysiological changes in the esophagus[J]. Ann N Y Acad Sci, 2016, 1380(1): 139-154.
- [8] Zhao J, Chen P, Gregersen H. Morpho-mechanical intestinal remodeling in type 2 diabetic GK rats--is it related to advanced glycation end product formation? [J]. J Biomech, 2013, 46(6): 1128-1134.
- [9] Zanolini JM, Morais H, Dias IC, et al. Depression Associated with Diabetes: From Pathophysiology to Treatment[J]. Curr Diabetes Rev, 2016, 12(3): 165-178.
- [10] Clouse RE, Lustman PJ, Reidel WL. Correlation of esophageal motility abnormalities with neuropsychiatric status in diabetics [J]. Gastroenterology, 1986, 90(5 Pt 1): 1146-1154.
- [11] 王志鹏, 黄德静, 钟武, 等. 食管癌与 2 型糖尿病相关性的研究进展

- [J]. 新疆医学, 2017, 47(2): 119-122.
- [12] Gallagher EJ, Leroith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation[J]. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1243: 54-68.
- [13] 丁显飞, 王峰, 刘凤云, 等. 二甲双胍抑制人食管鳞癌 KYSE450 细胞的增殖[J]. 肿瘤, 2016, 36(10): 1122-1129.
- [14] Murff HJ, Roumie CL, Greevy RA, et al. Metformin use and incidence cancer risk: evidence for a selective protective effect against liver cancer [J]. Cancer Causes Control, 2018, 29(9): 823-832.
- [15] 温丰标, 赵松, 杨洋, 等. 胰岛素素对人食管鳞癌细胞化疗增敏的影响及作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(10): 2320-2322.
- [16] Monreal-Robles R, Remes-Troche JM. Diabetes and the Esophagus[J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2017, 15(4): 475-489.
- [17] Roman S, Marjoux S, Thivolet C, et al. Oesophageal function assessed by high-resolution manometry in patients with diabetes and inadequate glycaemic control[J]. Diabet Med, 2014, 31(11): 1452-1459.
- [18] 中国医师协会消化医师分会胃食管反流病专业委员会. 中国高分辨率食管测压临床操作指南(成人)[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(1): 3-8.
- [19] Soudagar AS, Sayuk GS, Gyawali CP. Learners favour high resolution oesophageal manometry with better diagnostic accuracy over conventional line tracings[J]. Gut, 2012, 61(6): 798-803.
- [20] Carlson DA, Ravi K, Kahrilas PJ, et al. Diagnosis of Esophageal Motility Disorders: Esophageal Pressure Topography vs. Conventional Line Tracing[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(7): 967-977, 978.
- [21] Yiannakou Y, Piesseaux H, Bouchoucha M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation [J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(5): 741-748.
- [22] Lei WY, Hung JS, Yi CH, et al. Effects of esophageal acid infusion vs mosapride on distension-induced secondary peristalsis in humans[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2019, 35(5): 310-314.
- [23] Siavash M, Tabbakhian M, Sabzghabae AM, et al. Severity of Gastrointestinal Side Effects of Metformin Tablet Compared to Metformin Capsule in Type 2 Diabetes Mellitus Patients[J]. J Res Pharm Pract, 2017, 6(2): 73-76.
- [24] 梁乐, 姚恒, 张迪. 某院骨科患者应用质子泵抑制剂分析[J]. 医药导报, 2019, 38(12): 1652-1655.
- [25] 王佳, 李丹滢, 葛卫红. 注射用质子泵抑制剂预防应激性溃疡的应用现状与挑战[J]. 药学与临床研究, 2020, 28(6): 451-454.
- [26] Damiao CP, Rodrigues AO, Pinheiro MF, et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study[J]. Sao Paulo Med J, 2016, 134(6): 473-479.
- [27] Cook MB, Coburn SB, Lam JR, et al. Cancer incidence and mortality risks in a large US Barrett's esophagus cohort[J]. Gut, 2018, 67(3): 418-529.
- [28] Drahos J, Li L, Jick SS, et al. Metabolic syndrome in relation to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: Results from a large population-based case-control study in the Clinical Practice Research Datalink[J]. Cancer epidemiology, 2016, 42: 9-14.
- [29] Drahos J, Ricker W, Parsons R, et al. Metabolic syndrome increases risk of Barrett esophagus in the absence of gastroesophageal reflux: an analysis of SEER-Medicare Data [J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49(4): 282-288.
- [30] Petrick JL, Li N, Anderson LA, et al. Diabetes in relation to Barrett's esophagus and adenocarcinomas of the esophagus: A pooled study from the International Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium [J]. Cancer, 2019, 125(23): 4210-4223.
- [31] Mohamed AA, Lu XL, Mounmin FA. Diagnosis and Treatment of Esophageal Candidiasis: Current Updates [J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2019, 2019: 3585136.
- [32] Alsomali MI, Arnold MA, Frankel WL et al. Challenges to "Classic" Esophageal Candidiasis: Looks Are Usually Deceiving[J]. Am J Clin Pathol, 2017, 147(1): 33-42.

(收稿日期: 2020-10-27)

(本文编辑: 张一冰)