

反复腹痛患儿及家庭成员中血浆胃泌素、P物质及血管活性肠肽变化的检测及意义

王欢¹⁾, 刘梅¹⁾, 张璞¹⁾, 余丽丽²⁾, 赵亚玲¹⁾, 熊晶晶¹⁾, 黄永坤¹⁾

(1) 昆明医科大学第一附属医院儿科; 2) 核医学科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 研究反复腹痛患儿空腹血浆中胃泌素 (Gas)、P物质 (SP) 及血管活性肠肽 (VIP) 水平的变化与反复腹痛的关系. 探讨反复腹痛患儿及其家庭成员血浆中 Gas、SP 及 VIP 的变化规律. **方法** 采用放射免疫检测技术对 30 例反复腹痛患儿、反复腹痛患儿家庭的 45 名一级亲属及二级亲属、35 例正常健康儿童和 20 例正常成人的空腹血浆中 Gas、SP、VIP 进行测定. 根据有无反复腹痛分为 5 组: 反复腹痛患儿组 (研究组 1)、家庭反复腹痛成人组 (研究组 2)、正常儿童组 (对照组 1)、家庭无腹痛成人组 (对照组 2) 和健康成人组 (对照组 3). 并对 7 个完整的反复腹痛患儿家庭成员血浆中 Gas、SP、VIP 进行测定和分析. **结果** 所有受检者共有 130 人, 反复腹痛患者共有 55 人, 其中反复腹痛患儿 30 人, 反复腹痛成人 25 人; 7 个反复腹痛患儿家庭中, 反复腹痛成人 22 人, 无腹痛成人 20 人. 研究组 1 血浆 Gas 含量与对照组 1 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但研究组 1 血浆 SP、VIP 含量与对照组 1 比较均明显下降, 其差异有统计学意义 ($P < 0.05$). 研究组 2 血浆 Gas、SP 和 VIP 含量与对照组 2 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 研究组 2 血浆 Gas 含量与对照组 3 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但研究组 2 血浆 SP、VIP 含量与对照组 3 比较均升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组 1 与对照组 3 血浆 Gas 含量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而对照组 1 与对照组 3 血浆 SP 和 VIP 含量比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$). 研究组 1 与研究组 2 的血浆 SP 和 VIP 含量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$). 7 个反复腹痛家庭中反复腹痛患儿组、反复腹痛成人组和无反复腹痛成人组空腹血浆中的 Gas、SP、VIP 含量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$). **结论** 正常儿童和正常成人血浆 Gas 的含量为相同水平, 而正常儿童血浆 SP 和 VIP 的含量高于正常成人. 反复腹痛患儿血浆 SP 和 VIP 水平低于正常儿童, 反复腹痛成人血浆 SP 和 VIP 水平高于正常成人, 提示反复腹痛患儿和成人的发病可能与 SP 和 VIP 分泌紊乱也有关. 7 个反复腹痛患儿及其家庭成员中血浆 Gas、SP、VIP 的含量为相同水平, 提示其家庭的胃肠激素分泌紊乱在同一水平.

[关键词] 反复腹痛; 儿童; 家庭; 胃泌素; P物质; 血管活性肠肽

[中图分类号] R573.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2013) 10 - 0088 - 05

Changes and Significance of Plasma Gastrin, Substance P and Vascoactive Intestinal Peptide among Children with Recurrent Abdominal Pain and Their Family Members

WANG Huan¹⁾, LIU Mei¹⁾, ZHANG Ying¹⁾, YU Li-li²⁾, ZHAO Ya-ling¹⁾, XIONG Jing-jing¹⁾, HUANG Yong-kun¹⁾

(1) Dept. of Pediatrics, 2) Dept. of Nuclear Medicine, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To study the changes of plasma gastrin (Gas), substance P (SP) and vascoactive intestinal peptide (VIP) among children with recurrent abdominal pain and their family members, and to explore if there is the rule of the changes. **Methods** The fasting plasma Gas, SP and VIP were determined by

[基金项目] 云南省自然科学基金资助项目 (2009CD163)

[作者简介] 王欢 (1986~), 女, 云南文山市人, 医学硕士, 住院医师, 主要从事小儿消化、感染与免疫性疾病研究工作.

[通讯作者] 黄永坤. E-mail:hykkmyncnwd@163.com,

radioimmunoassay method among 30 children with recurrent abdominal pain, and 45 family members including first-degree relatives and second-degree relatives as well as 35 normal healthy children and 20 normal healthy adults. Individuals were divided into five groups: children with recurrent abdominal pain (study group 1), family members with recurrent abdominal pain (study group 2), normal healthy children (control group1), family adults without recurrent abdominal pain (control group2) and normal healthy adults (control group3). The whole family members of 7 children with recurrent abdominal pain were focused on and analysed. **Results** 55 of 130 volunteers were with recurrent abdominal pain including 30 children and 25 adults. There were 22 adults with and 20 adults without recurrent abdominal pain in the whole family members of 7 children with recurrent abdominal pain. The fasting plasma Gas content had no difference between study group 1 and control group1 ($P < 0.05$), but the levels of fasting plasma SP and VIP were both in decrease and had difference between study group 1 and control group1 ($P < 0.05$). The fasting plasma Gas, SP and VIP had no difference between study group 2 and control group 2 ($P > 0.05$). The levels of fasting plasma Gas content had no difference between study group 2 and control group 3 ($P > 0.05$), but the levels of fasting plasma SP and VIP were both in increase and had difference between study group 2 and control group3. The fasting plasma Gas content had no difference between country group 1 and control group3 ($P < 0.05$), but the levels of fasting plasma SP and VIP had difference between country group 1 and control group3 ($P < 0.01$). The levels of fasting plasma SP and VIP had no difference between study group 1 and study group 2 ($P < 0.05$). The levels of fasting plasma Gas, SP and VIP content had no difference among the whole family members of 7 children with recurrent abdominal pain including 22 adult members with and 20 adult members without recurrent abdominal pain ($P > 0.05$). **Conclusions** There are the same plasma Gas contents in normal children and adults. However, the plasma SP and VIP contents are higher in normal children than ones in normal adults. The plasma SP and VIP contents are lower in children with recurrent abdominal pain than ones in normal children. The plasma SP and VIP contents are higher in adults with recurrent abdominal pain than ones in normal adults. These suggested that the increases of plasma SP and VIP may have a close relationship with the pathogenesis of children and adults with recurrent abdominal pain. The contents of plasma Gas, SP and VIP were consistent in the whole family members of 7 children with recurrent abdominal pain. It suggested that the secretion of gastrointestinal hormone is disorder in the families with recurrent abdominal pain.

[**Key words**] Recurrent abdominal pain; Childen; Family; Gas; SP; VIP

儿童腹痛是临床上最常见的症状之一,而引起腹痛的病因复杂. 根据国内外文献报道腹痛主要由腹内疾病引起,以胃、十二指肠疾病最常见. 而且根据国外文献报道在腹痛患儿中,约有 10%~12% 的学龄儿童患有反复腹痛^[1],可见反复腹痛发病率之高. 反复腹痛又称之为再发性腹痛 (Recurrent abdominal pain),最早由 Apley 等提出,指发生在 3 岁或 3 岁以上儿童的一种反复发作性腹痛,病程超过 3 个月,发作次数超过 3 次,发作严重时可影响患儿的正常活动. 而在发作间期,表现正常. 反复性腹痛病因繁多,根据有无器管损害大致可以将反复性腹痛分为器质性反复腹痛和功能性反复腹痛 2 种;既往文献报道认为儿童反复腹痛中主要以功能性腹痛多见,约占 95%^[2];而随着内窥镜及相关消化道的检查不断发展,一部分反复腹痛患儿逐步被确诊为器质性病变所致腹痛. 即器质性反复腹痛的比率在增加. 近年来,随着科技的发展,反复腹痛的病因逐渐广泛,如

由于其长期反复发作,而常规治疗经常得不到理想疗效,因此成为临床诊治难题. 国内外相关文献表明,胃肠道的功能似乎均受各种胃肠激素的调节,胃肠激素的变化在许多胃肠疾患的发病中均有意义^[3]. 其次胃肠动力功能是消化系统的重要生理功能. 胃肠激素与胃肠动力功能的密切相关. 再次,可能存在尚未明确的影响机制. 总之,胃肠激素分泌的失调或其受体结构及功能异常均可导致腹痛的发生.

本研究采用放射免疫方法检测血浆中胃泌素胃泌素 (gastrin, GAS)、P 物质 (substance P, SP)、血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 在反复腹痛患儿及其家庭成员和正常健康儿童中的水平变化,来探讨 3 种激素的变化规律和在反复腹痛的发病机制中的意义. 目前放射免疫方法是检测胃肠激素的普遍采用的方法,其具有灵敏度高、特异性强、精确度高、用量少、可体外测量等优点 Ixchel M、Samir 和 Serra-Prat 等均采用放射

免疫方法,进行胃肠激素的测定^[4,5].

1 材料与方法

1.1 研究对象

样本来源:(1)选择2012年5月至2013年3月,年龄在3岁至14岁因反复腹痛3个月以上(发病次数超过3次)来昆明医科大学第一附属医院儿科就诊的患儿及其一级(父辈)、二级(祖辈)亲属75人列为研究对象,其中包括有7位反复腹痛患儿完整的家庭49名成员,对其询问病史并详细记录,重点收集有无慢性胃肠疾病症状及有无确诊的相关资料;(2)选择在昆明医科大学第一附属医院体检中心进行体检的35名儿童及20名昆明医科大学在校大学生作为对照,所有对照组的研究对象必须身体健康,排外消化系统疾病及免疫相关疾病.

1.2 分组

研究对象根据年龄分为儿童组和成人组,根据有无反复腹痛分为有反复腹痛组、无腹痛组和正常对照组,即共分为5组:反复腹痛患儿组(研究组1)、家庭反复腹痛成人组(研究组2)、正常儿童组(对照组1)、家庭无腹痛成人组(对照组2)和健康成人组(对照组3).

1.3 实验方法

标本的收集和测定在空腹情况下每人抽取外周静脉血3~5 mL,置于乙二胺四乙酸(ethylenediamine tetraacetic acid restriction fragment length, EDTA)抗凝管中.离心提取血浆后,将血浆放置于-80℃冰箱内保存待检测.用放射免疫分析方法完成测定,碘^[125I]胃泌素、碘^[125I]血管活性肠肽和碘^[125I]P物质放射免疫分析药盒由北京北方生物技术研究所提供.测定方法和步骤按说明书要求进行.

1.4 统计学方法

实验结果为计量资料,应用SPSS for Windows 11.5版软件包处理数据,均进行正态性检验,指标服从近似正态分布,采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布资料,采用中位数±四分位数间距表示;两样本之间比较采用完全随机设计两样本均数比较的 t 检验或者采用完全随机设计两样本资料的秩和检验;多组计量资料比较时,采用单因素方差分析或多个样本资料的秩和检验,以 $\alpha=0.05$ 为统计标准,当 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.7个完整反复腹痛家庭正态分布计量资料,采用多重线性回归分析.

2 结果

2.1 所有研究对象的临床结果

正常对照55人包括正常儿童35名和健康大学生成人20名,家庭中反复腹痛患者55人包括反复腹痛患儿30人和反复腹痛成人25人,无腹痛成人20人,合计有130人.在7位反复腹痛患儿完整的家庭成员中反复腹痛患儿7人,反复腹痛成人22人,无腹痛成人20人.

2.2 研究组与对照组血浆Gas、SP和VIP的检测结果

研究组1血浆Gas含量与对照组1比较差异无统计学意义($P>0.05$),但研究组1血浆SP、VIP含量与对照组1比较均明显下降,其差异有统计学意义($P<0.05$).研究组2血浆Gas、SP和VIP含量与对照组3比较差异有统计学意义($P<0.05$).反复腹痛家庭中对照组2与对照组3血浆SP、VIP的差异有统计学意义($P<0.05$).对照组1与对照组3血浆Gas含量比较差异无统计学意义($P>0.05$),而血浆SP和VIP含量比较差异均有统计学意义($P<0.01$).研究组1与研究组2的血浆SP和VIP含量比较差异无统计学意义($P>0.05$).对照组1与对照组3血浆Gas含量比较差异无统计学意义($P>0.05$),而血浆SP和VIP含量比较差异均有统计学意义($P<0.01$),见表1.

2.3 7个完整家庭反复腹痛儿童中血浆胃泌素、P物质、VIP的检测结果

7个完整家庭反复腹痛儿童中研究组1、研究组2、对照组3和对照组2空腹血浆中的Gas、SP、VIP含量比较差异无统计学意义($P>0.05$).

2.4 7个完整反复腹痛家庭中血浆胃泌素、P物质、VIP的相关性分析

7个完整家庭反复腹痛儿童成员中血浆Gas、SP、VIP的检测结果为计量资料,经检验均服从正态分布,采用Pearson相关分析对7个家庭的3种胃肠激素进行相关性分析,结果各个胃肠激素的相关系数均小于1,说明各个激素之间,无相关性,见表2.

3 讨论

3.1 胃泌素、P物质、VIP的来源和生理功能

胃肠激素(Gastrointestinal hormones)是一类由存在于胃肠道黏膜层、胰腺内的内分泌细胞和

表 1 不同研究组与对照组血浆 Gas、SP 和 VIP 的含量比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 1 The contents of plasma Gas, SP and VIP in different study and control group ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	Gas (pg/mL)	SP (pg/mL)	VIP (pg/mL)
研究组 1	30	47.63 ± 17.07	44.5 ± 25.38*	66.9 ± 15.49*
研究组 2	25	37.14 ± 14.30	48.67 ± 20.09	63.54 ± 11.54#
对照组 1	35	48.07 ± 22.93	152.7 ± 50.36	186.81 ± 69.8
对照组 2	20	42.39 ± 14.70	43.75 ± 15.99#	64.58 ± 11.86#
对照组 3	20	42.72 ± 14.47	37.53 ± 20.73##	56.22 ± 10.04##

与对照组 1 比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组 3 比较, # $P < 0.05$.

表 2 7 个反复腹痛家庭中血浆胃泌素、P 物质、VIP 的相关性分析

Tab. 2 Analysis on association of plasma Gas, SP and VIP in the whole family members of 7 children with recurrent abdominal pain

胃肠激素	Gas	SP	VIP
Gas(pearson correlation)	1	-0.068	0.22
SP(pearson correlation)	-0.068	1	0.348
VIP(pearson correlation)	0.22	0.348	1

旁分泌细胞分泌, 由胃肠壁的神经末梢所释放的一组小分子高效能生物活性物质; 由于这些激素几乎都是肽类, 故称之为胃肠肽^[6]. 随着对胃肠激素不断深入地研究, 不仅证明了胃肠激素的众多生理与药理作用, 也发现其在胃肠道疾病的发生发展方面起着重要作用.

Gas 最早于 1905 年在胃窦黏膜提取物中发现的. 根据其氨基酸长度分成 3 种, 即胃泌素 34、胃泌素 17、胃泌素 14. 其中胃泌素 17 生物活性最多, 对其的研究也最多. 胃泌素是由分布在胃窦和十二指肠的 G 细胞分泌的, 另外人胰岛的 D 细胞也可分泌; 胃泌素具有刺激胃酸、胃蛋白酶的分泌, 使胃窦和幽门括约肌收缩、帮助消化、延缓胃排空的作用, 还具有促进黏膜生长的作用即所谓营养作用^[7]. VIP 因其具有血管活性作用而命名, 是由 28 个氨基酸组成的直链肽, 属于促胰液胃肠肽, 在胃肠道黏膜中, 以结肠和十二指肠分布最多, 其主要的功能为松弛胃底平滑肌, 抑制胃酸和胃蛋白酶分泌, 刺激水和碳酸氢盐分泌, 促进胰岛素、胰高血糖素等的释放. SP 是 1931 年 Von Elder 和 Gaddum 首次从马肠和脑内发现并提取的能引起血压降低、平滑肌的收缩及血管舒张的肽类. P 物质由 11 个氨基酸组成, 最初发现是由神经细胞及胃肠道分泌细胞所分泌的, 广泛存在于中枢神经系统和肠肌间神经丛中, 具有迅速收缩平滑肌的能力, 相对于缓激肽而言, P 物质属于速激肽类, 而相对于血管活性肠肽而言, P 物质则是主要的兴奋性神经递质, 其直接作用于纵行肌、环形肌引起收

缩, 促进胃肠蠕动.

3.2 胃泌素与反复腹痛的关系

胃泌素在胃肠动力方面有重要作用, 国内的研究认为, 反复腹痛患儿胃泌素明显异常, 考虑患儿反复腹痛的原因主要为其能引起平滑肌强烈收缩, 使肠蠕动增快, 肠壁张力增强, 从而引起腹痛. 本研究发现: 血浆胃泌素与反复腹痛无直接关系, 这与 E. Günel^[8]和 McCalliona^[9]的研究结果相符, 但与国内康颖^[10]和黄跃海等^[11]研究结果不一致, 其原因可能为黄跃海等人的研究对象均为功能性腹痛患儿, 而本课题的研究对象全部是反复腹痛患儿, 反复腹痛患儿病因的不同, 其胃泌素水平可能存在着一定差异; 而康颖等^[10]所报道的研究标本为血清, 可能所取标本不一致, 也存在着胃泌素含量的差异.

3.3 SP 与反复腹痛的关系

本研究发现: 反复腹痛患儿血浆 SP 较正常对照组有明显下降, 研究结果与 Wendy 等^[12]研究结果不相符, 首先可能因本实验标本量较少, 存在误差; 其次可能是因为 Wendy 研究标本为胃肠黏膜, 所取标本不一致, 局部与血液循环中也存在 SP 的差异; 另外, 可能由于血浆中 SP 的半衰期较短 (< 3 min), 并受分解代谢, 分泌节律等因素影响, 或可能受某些实验条件的影响; 或存在目前尚未清楚的作用机制. 因此笔者认为血浆 SP 的变化与反复腹痛患儿的关系有待进一步研究.

3.4 VIP 与反复腹痛的关系

本研究发现反复腹痛患儿血浆中 VIP 较正常

健康儿童有明显的下降;与罗德劲等研究结果不相符,首先考虑为罗德劲^[13]的研究对象为反复腹痛患儿中幽门螺杆菌感染的患儿,研究对象不相同可能VIP的含量也不相同,其次本研究的标本量偏小,也可能存在误差。

3.5 胃泌素、SP、VIP分泌异常的家庭现象

Michaud L等^[14]通过临床研究发现,如果儿童患有反复性腹痛,那么在多数情况下,他的直系亲属也会患有反复性腹痛,目前确切的原因尚未明了,可能是由于遗传或后天生活环境的影响,也有可能多种原因所导致,还需要进一步研究其确切的机制。李峰等通过对20个家庭118名成员中反复腹痛和无反复腹痛者的研究发现幽门螺杆菌感染有家庭聚集现象^[15],而幽门螺杆菌感染是儿童反复腹痛的主要原因之一^[16]。那么是否有临床检验指征证实反复腹痛的家庭聚集现象呢。本研究是以7个完整的家庭49名成员中反复腹痛患儿、反复腹痛成人及无反复腹痛成人为研究对象,对家庭内部反复腹痛患儿的一级和二级亲属进行纵横向研究,研究发现SP和VIP的分泌异常在同一水平,提示血浆中SP和VIP的水平测定有助于认识反复腹痛的肠内分泌的变化。

[参考文献]

- [1] DUFLON L M, DUNN M J, COMPAS B E. Anxiety and somatic complaints in children with recurrent abdominal pain and anxiety disorders [J]. *J Pediatr Psychol*, 2009, 34(2): 176 - 186.
- [2] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 267 - 268.
- [3] 陈元方, 亚马达, 田新平, 等. 胃肠肽类激素基础与临床[M]. 北京: 中国协和医科大学联合出版社, 1997: 354 - 366.
- [4] IXCHEL M B, NATALIE D. Effects of fat, protein, and carbohydrate and protein load on appetite, plasma cholecystokinin, peptide YY, and ghrelin, and energy intake in lean and obese men [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(1): 129 - 140.
- [5] SERRA-PRAT M, MANS E, PAL E. Gastrointestinal peptides, gastrointestinal motility, and anorexia of aging in frail elderly persons [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(4): 291 - 245.
- [6] 姚泰, 吴博威. 生理学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 170 - 196.
- [7] DOCKRAY G, DIMALINE R, VARRO A. Gastrin: old hormone, new functions [J]. *Pflugers Physiol*, 2005, 4(449): 344 - 355.
- [8] GUNEL E, FINDIK D, CAGLAYAN O, et al. Helicobacter pylori and hypergastrinemia in children with recurrent abdominal pain [J]. *Pediatr Surg Int*, 1998, 14(1-2): 40 - 42.
- [9] MCCALLION W A, BAILIE A G, ARDILL J E, et al. Helicobacter pylori, hypergastrinaemia, and recurrent abdominal pain in children [J]. *J Pediatr Surg*, 1995, 30(3): 427 - 429.
- [10] 康颖, 王若兰. 血清胃泌素测定对小儿反复腹痛诊断价值的探讨 [J]. *临床儿科杂志*, 1995, 12(4): 247 - 249.
- [11] 黄跃海. 儿童再发性腹痛血胃泌素、胃动素、生长抑素变化的研究 [J]. *临床与实践*, 2006, 10(10): 898 - 899.
- [12] HENDERSON W A, SHANKAR R, TAYLOR T J, et al. Inverse relationship of interleukin-6 and mast cells in children with inflammatory and non-inflammatory abdominal pain phenotypes [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2012, 3(6): 102 - 108.
- [13] 罗德劲, 赵小玲, 吴志钢. 再发性腹痛患儿血浆P物质和血管活性肠肽水平分析 [J]. *中国误诊杂志*, 2009, 9(1): 43 - 44.
- [14] MICHAUD L, LAMHLIN M D, MAIRESSE S, et al. Outcome of functional constipation in childhood: a 10-year follow-up study [J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2009, 48(1): 26 - 31.
- [15] 李峰, 李继梅, 黄永坤, 等. 家庭成员中反复腹痛和无反复腹痛者的幽门螺杆菌感染和HLA-DQB1、DRB1等位基因频率分析 [J]. *国际免疫学杂志*, 2012, 35(1): 71 - 76.
- [16] BJORKHOL B, FALK P, ENGSTRAND L, et al. Helicobacter Pylori: resurrection of the cancer link [J]. *J Intern Med*, 2003, 253(2): 102 - 109.

(2013-07-14 收稿)