

## · 综述 ·

## 十二指肠黏膜表面重建术治疗 2 型糖尿病的研究进展

周华梅<sup>1</sup> 吴晓颖<sup>2</sup> 张毅<sup>1</sup><sup>1</sup>重庆市南川区人民医院内分泌科 408400; <sup>2</sup>重庆市綦江区人民医院消化内科 401420

通信作者:张毅,Email:258521541@qq.com

【摘要】 2 型糖尿病目前主要采用饮食、运动和药物相结合的方法进行治疗,但由于患者依从性差和(或)合并其他代谢疾病,导致血糖控制效果不佳,在不用药物控制的前提下,真正能良好控制血糖的患者约占 50%,故亟需一种额外治疗方式对其进行补充。随着内窥镜的发展,有人提出十二指肠黏膜表面重建术可以作为治疗 2 型糖尿病的辅助或替代方式,即通过内镜对十二指肠黏膜进行环形水热消融可以达到降低血糖和改善代谢的作用。本篇综述概述了十二指肠黏膜表面重建术的操作方式及其降糖机制。作为一种较新的技术,其安全性和疗效均需要在动物实验和临床研究中得到证据,旨在为更进一步的研究提供线索。

【关键词】 十二指肠黏膜表面重建术;糖尿病;疗效

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201123-11049

**Treatment of duodenal mucosal surface reconstruction in type 2 diabetes mellitus patients** Zhou Huamei<sup>1</sup>, Wu Xiaoying<sup>2</sup>, Zhang Yi<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, the People's Hospital of Nanchuan District, Chongqing 408400, China; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Qijiang District, Chongqing 401420, China

Corresponding author: Zhang Yi, Email:258521541@qq.com

【Abstract】 At present, most patients with type 2 diabetes mellitus are treated with a combination of diet, exercise and drugs. Patients with poor compliance and/or other metabolic diseases cannot control their blood sugar well. Only half of the patients can really control their blood glucose in normal. Therefore, an effective treatment to control the level of blood glucose is needed as supplement. With the development of endoscopy, it has been proposed that duodenal mucosal surface reconstruction can be used as an adjunct or alternative treatment method for type 2 diabetes mellitus. Duodenal mucosal surface reconstruction can reduce blood glucose and improve metabolism by endoscopic annular hydrothermal ablation of duodenal mucosa. In this review, we summarize the procedures and hypoglycemic mechanisms of duodenal mucosal surface reconstruction. Since it is a relatively new technique, its safety and efficacy need to be demonstrated in animal and clinical studies aiming to provide clues for further research.

【Keywords】 Duodenal mucosal resurfacing; Diabetes; Treatment effect

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201123-11049

2 型糖尿病是一种慢性流行病,目前影响着 4.15 亿人,其患病率正在以惊人的速度增长,预计到 2030 年,全球约有 5.52 亿患者,到 2040 年将上升到 6.42 亿<sup>[1-2]</sup>。糖尿病患者主要采用以药物治疗手段为主的综合方式来控制血糖<sup>[3]</sup>。现在尽管有超过 50 种不同的药物被批准用于治疗糖尿病,但仍有许多患者未能充分控制高血糖症<sup>[4-5]</sup>。其疗效有限的原因可能是:(1)对于复杂的治疗方案,患者的

依从性差,常出现忘记服药或者漏服药物的情况,更有患者私自调整药物种类和服药时间。(2)随着病情进展,患者胰岛功能出现进行性减退甚至衰竭,从而导致大多数降糖药物未能发挥其疗效。(3)患者缺乏“糖尿病教育”,对疾病的发生、发展认识不足会影响运动和饮食控制的效果。另外,缺乏医护人员和(或)营养师对患者的饮食及运动的跟踪指导,使得患者依从性低,不能长期坚持。

减重手术是治疗严重代谢疾病的有效手段之一。对于 2 型糖尿病合并中度肥胖的患者,胃旁路手术可以提高其胰岛素敏感性,显著改善血糖状态,但减重手术具有创伤性,因此不适合作为代谢性疾病的全民治疗方案。十二指肠黏膜对调节全身胰岛素敏感性发挥着关键的作用,是控制胰岛素抵抗的一个有趣的治疗靶点<sup>[6]</sup>。近年来,人们将相对无创的内窥镜治疗方式作为除生活方式改变或药物治疗以外的另一种治疗方法。十二指肠黏膜表面重建术(duodenal mucosal resurfacing, DMR)是一项基于导管完成的内镜手术,旨在通过改变十二指肠黏膜表面情况从而达到降低血糖的目的。该疗法可能为那些拒绝手术或手术不可行的人提供一种选择。本综述介绍了 DMR 的基本原理及其降血糖的可能机制和其安全性、耐受性。

### 1 DMR 的定义及其降血糖的作用机制

DMR 是治疗 2 型糖尿病的一种微创经口内镜技术<sup>[7]</sup>。DMR 是利用 Revita™ 系统,即一个基于内窥镜的新型导管程序和一个控制操作台,导管由外周气囊和固定在导管上的 3 个注射针组成。DMR 具体操作流程为:在内窥镜可视化下,将导丝送达十二指肠 Vater 壶腹和 Treitz 韧带之间的黏膜下以帮助输送导管到此,导管周围气囊进行充气后,通过注射针将超过 200 ml 的 0.9% 盐水注射到黏膜下进行环形扩张,然后通过此导管输送 86 °C 热流体,离散释放热液对十二指肠表面黏膜进行射频热消融,每次持续大约 10 s。消融温度和时间通过程序设计控制台进行严格控制,通过控制温度和时间来确保仅在黏膜周围进行热消融。该程序为 2 次黏膜下注射,随后 1 次消融为一组,DMR 手术需要至少 5 组纵行分离的消融。手术完成后撤回导管,随后在撤回内窥镜之前需要检查黏膜表层的坏死情况。通过这种方式治疗后旨在改变十二指肠内壁黏膜重新上皮化,使黏膜再生,进而表面得到重建,最终达到控制血糖的目的。DMR 整个手术过程持续时间不到 60 min,其消融的目标主要是在 Vater 壶腹和 Treitz 韧带之间的黏膜表面<sup>[8]</sup>。患者在手术后 24 h 即可出院,医生为患者开出为期 2 周的分级饮食处方,术后 1~3 d 首先是液体食物,之后根据患者恢复情况可以添加糊状食物,最后可食用软质食物。在手术后 2 周及之后阶段,患者均不需要刻意采用低热量饮

食,只需要接受糖尿病临床实践指南的饮食指导即可<sup>[9-12]</sup>,目前尚没有文献报道 DMR 后糖尿病患者具体营养治疗情况和效果分析。在无特殊医学指征的前提下,不改变糖尿病药物处方,此疗法不能减轻体重,但可以改善患者的血糖水平。DMR 可能是一种不需要改变日常行为的安全可行的干预措施。大概在手术后几天即开始十二指肠腔的再上皮化,患者的十二指肠黏膜表面恢复到正常状态。

有学者认为十二指肠是通过内分泌下游信号调节血糖稳态中心,具有肠促胰岛素效应。研究表明,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者十二指肠黏膜异常增生和肠内分泌细胞肥大<sup>[13]</sup>。当营养物质直接输送到空肠时,绕过异常十二指肠黏膜导致胰岛素敏感性增加 50%。这表明糖尿病患者的胰岛素抵抗信号可能来自十二指肠区域。DMR 是以这一特定生物学为目标,其改善血糖水平可能的机制有:(1)DMR 术后,十二指肠表面无营养物质暴露,随后营养物质输送到回肠末端的效率持续增加,这可能增加胰高血糖素样肽(GLP)-1 水平,从而降低血糖水平。(2)DMR 可恢复损伤的十二指肠细胞的肠内分泌细胞信号<sup>[14]</sup>。有研究报道,在糖尿病患者小肠的 3 个不同起点(十二指肠、近端空肠和中间空肠)注入营养物质后发现,营养物质输送到空肠的患者比输送到十二指肠的患者胰岛素敏感性增加约 50%。这提示该信号可能是从十二指肠发出的。DMR 程序促进了十二指肠的表面热损伤,从而触发了新的、更健康的细胞的再上皮化。这些细胞与以前的细胞不同,在长期内外源性刺激下,新的上皮可能更有效地产生和释放肠促胰岛素激素,从而改善血糖水平。这两种机制可能还会有协同作用。

近年来,内镜下消融治疗已被广泛应用于临床,在内镜下通过射频等离子凝固术对 Barrett 食管进行消融,其疗效较好,而 DMR 在解剖结构上与 Barrett 食管一致,说明 DMR 的实施具有一定的可行性<sup>[15]</sup>。DMR 治疗糖尿病是安全的,第一,DMR 采用非干燥的水热消融方式,将足量生理盐水注入黏膜下层,产生一个环形的含水黏膜下层缓冲区,然后再将热流体通过导管引入消融,操控台控制着冷热液体接触后的温度和时间,最大限度减少手术中其他黏膜位置发生热损伤。黏膜环形提升可使疼痛神经纤维从黏膜表面脱离开,减少术后疼痛。消融术后黏膜蛋

白质变性,组织逐渐脱落,可减少胃肠道出血的风险。第二,水热消融是根据严格的温度-时间曲线进行的,能够精确控制消融深度和广度,而不依赖于与不规则十二指肠表面的接触情况<sup>[16]</sup>。第三,圆周提升设计用于通过盐水溶液,黏膜下层注射盐水溶液将浅表肠黏膜与黏膜下层/肌层黏膜分离来保护更深的组织结构,即使在十二指肠黏膜下间隙较薄的情况下也能实现安全消融。

## 2 DMR 对糖尿病的疗效研究

**2.1 动物实验** DMR 在啮齿动物和猪模型中进行了研究。在糖尿病大鼠中通过 DMR 装置进行十二指肠黏膜的选择性剥脱,然后与假手术组比较发现血糖水平得到改善,但在接受相同治疗的非糖尿病大鼠中未发现变化。说明此方法治疗高血糖是有效的,但对正常动物无效。在猪模型中也证实方法可行,其作用点仅限于表面肠黏膜,不会损伤下面的肌层黏膜或更深的结构<sup>[17]</sup>。Haidry 等<sup>[9]</sup>使用糖尿病和非糖尿病大鼠模型研究十二指肠黏膜消融对葡萄糖耐量的影响,结果显示此方法可以降低血糖水平,并且在实施过程中无不良事件发生。选择跟人类十二指肠管腔直径和黏膜厚度相似的Yorkshire猪来进行双导管 DMR 安全性评估<sup>[18]</sup>,实施过程无感染或肠道出血等不良事件发生,手术后第 14 天消融区域出现圆周再生黏膜,第 28 天,消融区域 35%~48% 十二指肠黏膜再生,无坏死迹象,第 42 天开始进行性再生黏膜愈合过程。

**2.2 临床研究** 从临床上开展的多项前瞻性研究来评价 DMR 对 2 型糖尿病的疗效和安全性。2016 年首次开展 DMR 治疗 2 型糖尿病的临床研究,其结果显示,术后 6 个月发现血糖水平有所改善,糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)平均降低了 1.2%,术后 3 个月 HbA1c 降低程度大于第 6 个月,表明可能需要重复 DMR 来维持长期效果。研究发现,消融节段的长度与疗效呈正相关,患者在术后均未出现出血、穿孔、感染等并发症,其中有 3 例患者出现与手术相关的十二指肠狭窄,通过单次非紧急内镜球囊扩张成功治疗后未复发<sup>[9]</sup>。2018 年 Hadeifi 等<sup>[10]</sup>报道 1 例 44 岁糖尿病患者在口服降糖药治疗后,血糖未得到充分控制,将此病例进行 DMR 治疗,患者术后接受为期 2 周的渐进式饮食处方和 1 个月的质子泵抑制剂治疗,其 HbA1c 下降了 1.2%,空腹血糖下降 4.1

mmol/L,术后 3 个月未发生并发症。为进一步证实 DMR 的疗效和安全性,2019 年多中心研究纳入 85 例接受 DMR 手术的糖尿病患者进行为期 6 个月的观察研究<sup>[11]</sup>,术后 6 个月,HbA1c 和空腹血糖均降低,术后和(或)随访中均未出现胃肠道出血、穿孔、胰腺炎、严重低血糖等并发症。极少数患者在术后不久出现吞咽困难、上腹痛和(或)间歇性呕吐。van Baar 等<sup>[12]</sup>开展前瞻性多中心研究显示,DMR 是一种可行且安全的内镜检查方法,可在使用口服降糖药物治疗而血糖控制不佳的患者中获得持久的血糖改善。值得注意的是,12 个月的随访期间,36 例患者中有 27 例(75%)没有应用额外的降糖药物,但其血糖控制效果与添加 2 种或 3 种口服药物的效果没有显著差异。该研究首次证明 DMR 治疗可以安全实施且其疗效能维持 1 年以上,其原因可能是使用了更标准化的十二指肠黏膜消融长度和更稳定的口服降糖药物。Haidry 等<sup>[9]</sup>首次采用单组临床试验来评估 DMR 的安全性和有效性。该研究招募 57 例患者,术后随访 24 h 结果显示血糖和肝功能指标均有所改善,术后 3 个月十二指肠活检标本可观察到黏膜完全再生,未发现穿孔、胰腺炎或出血的证据。

综上所述,DMR 可能起到辅助或替代药物治疗的作用,并且整个过程具有可操作性和安全性。

## 3 展望

目前由胰岛素抵抗引起的疾病,如糖尿病、脂肪肝、心血管疾病等带来了日益增加的经济与健康负担。这些疾病的治疗手段由于生活方式、药理学和手术方法的缺点限制了其有效性<sup>[19]</sup>,而近年来人类临床试验数据表明,内镜下 DMR 在人类中耐受性良好,具有可接受的安全性,可能为 2 型糖尿病的治疗提供一种新方法。有学者提出 DMR 可以治疗 2 型糖尿病、脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎等一系列代谢性疾病<sup>[20-22]</sup>,可能会成为其潜在的有效治疗方案。因此他们认为 DMR 这种代谢手术应包括在当前的 2 型糖尿病患者治疗指南中。但是目前 DMR 手术仍然需要进一步的研究来了解其作用的核心机制,和该手术方式在随机临床试验中的疗效和安全性评价以及有效的持续时间,同时还需要增加更广泛的治疗代谢疾病的潜力,并持续开发研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(3):311-321. DOI:10.1016/j.diabres.2011.10.029.
- [2] Fombang EN, Saa RW. Antihyperglycemic activity of moringa oleifera lam leaf functional tea in rat models and human subjects[J]. Food Nutri Sci, 2016, 7(11):1020-1032. DOI:10.4236/fns.2016.711099.
- [3] 申其玲, 李春君. 胰岛  $\beta$  细胞再生治疗糖尿病的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(4):267-270. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.04.012.
- [4] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes[J]. Diabetologia, 2015, 58(3):429-442. DOI:10.1007/s00125-014-3460-0.
- [5] Resnick HE, Foster GL, Bardsley J, et al. Achievement of American Diabetes Association clinical practice recommendations among U. S. adults with diabetes, 1999-2002: the National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Diabetes Care, 2006, 29(3):531-537. DOI:10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1254.
- [6] Ruban A, Uthayakumar A, Ashrafian H, et al. Endoscopic interventions in the treatment of obesity and diabetes[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(7):1694-1705. DOI:10.1007/s10620-018-5117-1.
- [7] Brunaldi VO, Galvao Neto M. Endoscopic techniques for weight loss and treating metabolic syndrome[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2019, 35(5):424-431. DOI:10.1097/MOG.0000000000000561.
- [8] Johnston MP, Buchanan RM, Patel J, et al. Reduction of HbA1c in patients with type 2 diabetes following duodenal mucosal resurfacing; could other factors be at play[J]. Gut, 2020, 69(12):2260-2261. DOI:10.1136/gutjnl-2020-320900.
- [9] Haidry RJ, van Baar AC, Galvao Neto MP, et al. Duodenal mucosal resurfacing: proof-of-concept, procedural development, and initial implementation in the clinical setting[J]. Gastrointest Endosc, 2019, 90(4):673-681, e2. DOI:10.1016/j.gie.2019.03.024.
- [10] Hadeifi A, Huberty V, Lemmers A, et al. Endoscopic duodenal mucosal resurfacing for the treatment of type 2 diabetes[J]. Dig Dis, 2018, 36(4):322-324. DOI:10.1159/000487078.
- [11] van Baar ACG, Beuers U, Wong K, et al. Endoscopic duodenal mucosal resurfacing improves glycaemic and hepatic indices in type 2 diabetes: 6-month multicentre results[J]. JHEP Rep, 2019, 1(6):429-437. DOI:10.1016/j.jhepr.2019.10.006.
- [12] van Baar ACG, Holleman F, Crenier L, et al. Endoscopic duodenal mucosal resurfacing for the treatment of type 2 diabetes mellitus: one year results from the first international, open-label, prospective, multicenter study[J]. Gut, 2020, 69(2):295-303. DOI:10.1136/gutjnl-2019-318349.
- [13] Popov VB, Ou A, Schulman AR, et al. Thompson CC: The impact of intragastric balloons on obesity-related co-morbidities: a systematic review and metaanalysis[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(3):429-439. DOI:10.1038/ajg.2016.530.
- [14] Tate CM, Geliebter A. Intragastric balloon treatment for obesity: FDA safety updates[J]. Adv Ther, 2018, 35(1):1-4. DOI:10.1007/s12325-017-0647-z.
- [15] Kindel TL, Yoder SM, Seeley RJ, et al. Duodenal-jejunal exclusion improves glucose tolerance in the diabetic, Goto-Kakizaki rat by a GLP-1 receptor-mediated mechanism[J]. J Gastrointest Surg, 2009, 13(10):1762-1772. DOI:10.1007/s11605-009-0912-9.
- [16] Sullivan S, Swain JM, Woodman G, et al. Randomized sham-controlled trial evaluating efficacy and safety of endoscopic gastric plication for primary obesity: the ESSENTIAL trial[J]. Obesity (Silver Spring), 2017, 25(2):294-301. DOI:10.1002/oby.21702.
- [17] Lopez-Nava G, Sharaiha RZ, Vargas EJ, et al. Endoscopic sleeve gastropasty for obesity: a multicenter study of 248 patients with 24 months follow-up[J]. Obes Surg, 2017, 27(10):2649-2655. DOI:10.1007/s11695-017-2693-7.
- [18] Rajagopalan H, Cherrington AD, Thompson CC, et al. Endoscopic duodenal mucosal resurfacing for the treatment of type 2 diabetes: 6-month interim analysis from the first-in-human proof-of-concept study[J]. Diabetes Care, 2016, 39(12):2254-2261. DOI:10.2337/dc16-0383.
- [19] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. Hepatology, 2016, 64(1):73-84. DOI:10.1002/hep.28431.
- [20] Zelber-Sagi S, Godos J, Salomone F. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2016, 9(3):392-407. DOI:10.1177/1756283X16638830.
- [21] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. Nat Med, 2018, 24(7):908-922. DOI:10.1038/s41591-018-0104-9.
- [22] Younus H, Sharma A, Miquel R, et al. Bariatric surgery in cirrhotic patients: is it safe[J]. Obes Surg, 2019, 30(4):1241-1248. DOI:10.1007/s11695-019-04214-7.

(收稿日期:2020-11-23)