

功能性胃肠病的根源——脑肠轴神经系统记忆假说

吴立平, 史维

吴立平, 史维, 成都市第三人民医院消化科 四川省成都市 610031

通讯作者: 吴立平, 610031, 四川省成都市, 成都市第三人民医院消化科. wulping@haoyisheng.com.cn

电话: 028-86649831-70281 传真: 028-86635593

收稿日期: 2006-07-25 接受日期: 2006-08-10

摘要

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGID)以消化道动力与内脏感觉异常为主要病理生理特征并有多种症状重叠、多变或相互转换以及反复发作、较难治愈等特点; 其病因和发病机制目前仍未完全清楚。本文将大脑记忆外延提出FGID的根源是脑肠轴神经系统记忆的假说, 并用这个假说解释说明FGID的各种特点, 以及治疗FGID的思路和方法。

关键词: 功能性胃肠病; 脑肠轴; 记忆假说

吴立平, 史维. 功能性胃肠病的根源——脑肠轴神经系统记忆假说. 世界华人消化杂志 2006;14(26):2617-2619

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2617.asp>

0 引言

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGID)是消化系统最常见的一组疾病, 患者主要以自觉症状和胃肠道功能异常为主, 客观检查不能发现消化道有明显的器质性病变和生化的异常, 但可发现消化道有功能的障碍和内脏敏感性增高或感觉改变^[1-2]。目前FGID涵盖的消化道疾病种类繁多, 主要有胃食管反流病(GERD)、功能性消化不良(FD)、肠易激综合征(IRS)、慢性便秘(CC), 并可表现为多种症状的重叠^[3-4]或相互转换。此外FGID还有以下特点: (1)发病率高, 年龄范围广, 症状轻重不一, 多变^[5]; (2)病程迁延, 时轻时重, 反复发作, 较难治愈^[6]; (3)中青年发病率高, 症状重, 以后随年龄的增长, 发病率逐渐下降^[7-8], 症状可逐渐减轻好转; (4)愈后较好, 无致命危险。由于FGID严重影响人们的生活质量^[9-11], 给社会和个人造成巨大的经济压力^[12], 各国医学界投入大量人力物力进行了广泛的研究, 但发病机制仍不完全清楚, 因此

有必要从另一角度进行探讨并指导治疗。

1 脑肠轴神经系统的记忆假说

FGID的上述特点用目前胃肠病的理论还不能完全解释, 但如果把脑肠轴神经系统看作和高级神经系统一样存在记忆功能, 用记忆假说似乎能更好的解释FGID的各种特点。记忆假说是指脑肠轴神经系统同高级神经系统一样存在记忆, 这种记忆可由外界有害因素的刺激产生, 加强, 唤醒, 也可被遗忘, 并可随年龄的增长而减退, 但这种记忆不受高级神经系统的意识控制和支配。

2 脑肠轴神经系统的记忆与FGID

脑肠轴神经系统的记忆与FGID产生的关系是否可用下述过程来描述: 外界有害因素(物理、化学、生物、精神和心理、全身性或局部)刺激脑肠轴神经系统, 产生胃肠道的异常感觉如腹痛、腹胀、早饱、恶心、烧心、胸骨后痛等和功能的异常(如打嗝、嗝气、呕吐、腹泻、便秘、反流、舒缩功能障碍等), 这是一种保护性反应(或保护性反射), 使人体意识到遭到外界有害的刺激, 采取相应的措施去除刺激因素, 但由于脑肠轴神经系统存在记忆(或存在惯性), 在外界有害刺激去除后, 胃肠道感觉和功能的异常(如同高级神经受到各种刺激产生的情感)却保留下来, 并持续一段时间, 使人体继续存在胃肠道感觉和功能的异常, 即FGID。这些异常持续时间的长短、强度因有害刺激(伤害)的大小和个体敏感性不同而不同, 并且如同高级神经系统记忆一样, 随时可被轻微的、相同的刺激所唤起(致敏后的过敏), 或反复刺激后被强化并行成恶性循环。动物模型实验已证实持续增加的内脏伤害性刺激可使脑扣带前回(ACC)电活动增强(致敏)^[13]。这可以解释为什么FGID会长期存在, 时轻时重, 反复复发, 甚至贯穿人的一生。由于这种记忆是神经系统的功能, 因此他如同人的高级神经系统记忆一样可以随着年龄的增长变化可由弱变强, 又由强变弱, 这可以解释为什

■背景资料

功能性胃肠病(FGID)是消化系统最常见的一组疾病, 涵盖病种类繁多, 症状的重叠或相互转换, 学术界对此进行了广泛的研究, 发病机制仍不完全清楚, 因此有必要从不同角度探讨其发病机制, 以指导临床治疗。

■研究前沿

目前研究证实动力和感觉的异常是FGID病理生理学的主要特征, 这种异常由胃肠神经、自主神经、中枢神经多个层面经多种神经介子介导产生, 并可有神经-内分泌-免疫网络参与, 故提出脑肠轴概念, 初步揭示了脑肠之间的相互关系。

■应用要点

如果FGID的根源是脑肠轴神经系统的记忆,就应该对其产生记忆的原因和利用记忆的特性进行治疗,即去除和避免刺激因素,用各种有效方法去除有害记忆或促使其产生有益记忆,并避免有害记忆的再唤醒。

么有些FGID(如IBS)中青年发病率高、症状重,随着年龄的增长,发病率逐渐下降、症状好转。FGID的症状重叠也许并非是重叠,可能是某次有害刺激引起的一组症状被记忆或多次有害刺激产生的多种症状被记忆,而这些症状被我们人为的分开并命名,新的有害刺激也可造成原有记忆暂时消失或减弱,使以前的FGID症状减轻或消失而出现新的症状,这可以解释为什么FGID症状多变或互相转换。

3 脑肠轴神经系统记忆的产生

现已有较多研究从不同方面证实肠神经、脊前神经节、中枢神经多个层面以及神经内分泌、神经免疫系统均参与IBS的发病^[14]。因此可以推测脑肠轴神经系统的记忆可能由多种神经介质介导的胃肠神经、自主神经、中枢神经多个层面和神经-内分泌-免疫网络共同参与产生。目前的神经胃肠病学和神经-免疫的研究已有了很多新的进展,并据此开发出治疗FGID的新药,同时为临床新药的进一步研发提供了方向^[15]。

4 脑肠轴神经系统记忆假说对FGID治疗的指导

有记忆就有遗忘,充分利用神经系统的遗忘特点也许是彻底治愈FGID的最好办法。使脑肠轴神经系统对以往的有害刺激记忆产生遗忘,应从以下三方面着手: (1)首先去除或避免对脑肠轴神经系统的有害刺激,这些刺激包括物理的、化学的、生物的、精神的和心理的、全身性的或局部的,有时可能是多种刺激同时存在,如果这些刺激不能去除,或反复出现,神经的记忆就不会消失,甚至会增强,消化道症状和功能异常就不会消失,长期的功能异常也会造成器质性病变(如反流性食道炎,胆汁反流性胃炎,乳头肌功能异常引起的胆管扩张、胰腺炎等)。医生首先要帮助患者找出其刺激因素,并帮助避免和去除,即去除引起胃肠道感觉和功能异常的病因。(2)有些人脑肠轴神经系统受到有害刺激后往往会反应剧烈,甚至一蹶不振(如同有些人高级神经受到刺激会产生精神病、抑郁症一样)造成FGID长期存在,这时就需要用相应的治疗药物和措施,纠正脑肠轴神经系统出现的偏差,使胃肠道感觉、功能恢复正常,目前已有多种有效的治疗药物和治疗方法,如多种中、西药物、针灸、理疗、认知、催眠疗法等。治疗的时间应以脑肠轴神经对以前的刺激产生遗忘为止,因个体、病情轻重、症状不同,因此治疗

药物、方法和时间也不能完全相同,治疗应遵循个体化原则并以直至治疗停止后症状不再出现(产生遗忘)为止。(3)尽可能使患者避免再次接触刺激因素以避免唤醒脑肠轴神经系统的有害记忆,或在遇到这种刺激后及时去除并采取措施防止记忆的恢复,即及时用调整胃肠道感觉和功能的药物使之恢复正常,临床上对因治疗的同时及时对症治疗往往能起到较好的效果不留后遗症,可能原因就在于此。在上述3项中找出和避免接触刺激因素最为重要,但由于刺激因素往往不清楚或不可避免,不再接触刺激因素很难做到,因此FGID往往反复复发,时轻时重,很难治愈,但由于FGID是由脑肠轴神经系统的记忆引起,因此如果无器质性病变,在去除刺激因素的情况下,随着时间的流逝,年龄的增长,神经感觉和记忆功能的减退,FGID症状逐渐减轻甚至消失。因此时间是FGID最有效的治疗剂。

以上是用脑肠轴神经记忆假说解释FGID,并根据这个假说阐述对FGID应采取的治疗方式,脑肠轴神经系统记忆是否为客观存在还有待科学实验证实,利用这个假说对FGID采取合适的治疗方案是否有效,还需临床实践检验。

5 参考文献

- 1 Lembo T, Munakata J, Mertz H, Niazi N, Kodner A, Nikas V, Mayer EA. Evidence for the hypersensitivity of lumbar splanchnic afferents in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1994; 107: 1686-1696
- 2 Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998; 42: 814-822
- 3 Talley NJ, Dennis EH, Schettler-Duncan VA, Lacy BE, Olden KW, Crowell MD. Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2454-2459
- 4 Corazziari E. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 613-631
- 5 Camilleri M, Heading RC, Thompson WG. Clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1407-1430
- 6 Lacy BE, Lee RD. Irritable bowel syndrome: a syndrome in evolution. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S230-242
- 7 Talley NJ, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Irritable bowel syndrome in a community: symptom subgroups, risk factors, and health care utilization. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 76-83
- 8 廖常奎, 王佩秋. 精神、心理行为障碍对女性肠易激综合征与重叠功能性消化不良的影响. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1927-1930
- 9 Frank L, Kleinman L, Rentz A, Ciesla G, Kim JJ, Zacker C. Health-related quality of life associated

■名词解释

脑肠轴神经系统记忆:指胃肠神经、自主神经、中枢神经多个层面和神经-内分泌-免疫网络系统对外界刺激因素产生反应的一种惯性,外界刺激因素消除后,这种反应依然存在并持续一段时间,也可被相同的刺激再唤醒和加强。

- with irritable bowel syndrome: comparison with other chronic diseases. *Clin Ther* 2002; 24: 675-689; discussion 674
- 10 Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* 2000; 119: 654-660
- 11 Spiegel BM, Gralnek IM, Bolus R, Chang L, Dulai GS, Mayer EA, Naliboff B. Clinical determinants of health-related quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1773-1780
- 12 Talley NJ, Gabriel SE, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Evans RW. Medical costs in community subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 1736-1741
- 13 Gao J, Wu X, Owyang C, Li Y. Enhanced responses of the anterior cingulate cortex neurones to colonic distension in viscerally hypersensitive rats. *J Physiol* 2006; 570: 169-183
- 14 胡品津. 从脑-肠互动的高度认识肠易激综合征. *中华消化杂志* 2003; 23: 261-262
- 15 欧阳钦, 易智慧. 功能性肠病研究进展. *国外医学: 消化系疾病分册* 2005; 25: 67-69

■同行评价

本文根据FGID的特点, 将大脑记忆概念外延提出脑肠轴神经系统存在记忆假说, 并以此解释FGID的产生原因、特点, 同时据此提出治疗方法。选题实用, 主题明确, 层次分明, 有参考价值。

电编 张敏 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

●消息●

第十九届全国中西医结合消化会议征文通知

本刊讯 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会决定于2007-08下旬在石家庄市召开第十九届全国中西医结合消化学术交流会, 并同时举办全国中西医结合消化疾病诊治新进展学习班。

1 征文内容和要求

征文内容: (1)有关消化系统疾病包括食管、胃、肝、胰等诊疗、实验研究进展; (2)中西医结合对慢性肝炎(病)、肝纤维化临床诊治以及基础、实验研究; (3)中西医结合对消化系统肿瘤诊治经验与实验研究; (4)中西医结合对“淤血症”以及脾胃学说与脾虚证研究进展。征文要求: 来稿请附800字论文摘要, 并附软盘或发电子邮件至211zyke@163.com或czs.xiaohua@163.com(尽量以电子邮件发送)。征文请于2007-06-30前邮寄。

2 学习班招收对象

学习班招收对象: 从事中西医结合、中医或西医消化专业医师以上人员。参加学习班者授予国家继续教育学分12分; 在大会论文报告者另授继续教育学分6分。

3 联系方式

(1) 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路45号 解放军第211医院中医科(中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会), 邮编: 150080, 联系人: 李春雷, 贾云, 联系电话: 0451-57752440或86632450, 传真: 0451-86603878或0451-57752440; (2) 河北省石家庄和平西路215号河北医科大学附属第二医院, 邮编: 050000, 联系人: 姚希贤, 冯志杰, 联系电话: 0311-87222301或13333015658。