

内脏感觉的检测方法

时乐, 卜平

■背景资料

近年来, 内脏感觉的异常在消化系统功能性疾病发病中的作用引起了人们的广泛重视, 与消化道运动检查方法相比, 感觉功能的检测还处于起步阶段, 有的还只是试验阶段。目前已有不少评价内脏感觉的方法, 其中以扩张诱发感觉的试验最为常用。恒压器技术的规范化推动了对功能性疾病发病机制的认识。而一些神经反射抑制技术和脑成像技术以及其他一些感觉的检测技术, 都是近年来发展起来的新技术。

时乐, 卜平, 扬州大学医学院 江苏省扬州市 225001
通讯作者: 时乐, 225001, 江苏省扬州市淮海路11号, 扬州大学医学院中西医结合研究所. shi-le2003@163.com
电话: 0514-7978872 传真: 0514-7341733
收稿日期: 2005-11-23 接受日期: 2005-12-08

摘要

内脏敏感性在功能性胃肠病的发病机制中得到越来越多的证实, 其检测方法的研究也得到了重视。我们简要介绍了R III反射反向抑制技术、恒压器检测技术、脑显像技术、黏膜电刺激方法和温度刺激方法在检测内脏敏感性中的应用。

关键词: 内脏感觉; R III反射反向抑制技术; 恒压器
脑显像; 黏膜电刺激; 温度刺激

时乐, 卜平. 内脏感觉的检测方法. 世界华人消化杂志 2006; 14(3):324-331

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/324.asp>

0 引言

近20多年来, 消化功能紊乱性疾病诊断与治疗的进步是上世纪消化领域中最令人瞩目的成就, 一些诸如腹痛、腹泻、腹胀、早饱、反酸、嗝气等症状, 除了消化道器质性疾病外, 更多见于功能性疾患。这些疾病最初归因于胃肠动力异常, 然而随着消化道功能检查的发展, 人们发现即使是健康的个体, 强烈的情感环境或环境刺激也能使其食管、胃、小肠和结肠的运动增强; 一些胃肠功能紊乱的患者经过胃肠测压和胃电图等检查发现其并不存在胃肠动力的异常。近来, 内脏感觉异常被认为是功能性胃肠病的主要发病机制^[1-7]。为了更好地研究消化道的敏感性, 使之成为临床和治疗服务, 人们正在探索一些研究方法, 这些方法必须具备以下条件: (1) 能客观地、定量地评价内脏感觉; (2) 能识别痛觉的传入神经通路及其相关受体; (3) 探索控制内脏感觉的增强及抑制机制^[5-7]。

1 R III反射反向抑制技术

1.1 R III反射的基本原理和实验方法 R III反射是

指由躯体痛觉刺激引起同侧屈肌的屈曲反射, 通常是用电刺激腓肠肌神经引起同侧股二头肌屈曲反射, 反射记录需在肌肉完全松弛的前提下进行。因为它属于R III(A δ 型)型传入纤维传导, 故称为R III反射^[8]。

R III反射被一整套计算机系统所引发和记录, 包括Physio Labo System, Notocord System。首先将后踝皮肤去油腻。在后踝的踝神经分布区域表面皮肤上每隔2 cm安放一对表面电极, 按0.17 Hz的频率(10次/min)给腓肠神经以电刺激, 每次电刺激包括5个恒定的持续1 ms的一连串电流脉冲, 内侧股二头肌的肌电反应通过上述成对的表面电极记录下来。R III反射应答是指在每次刺激后90-180 ms间的多相信号, 通过放大, 再数字化, 全波整流化及整体化。利用经过整合的平面图用来评价R III反射的应答质量。评价时首先确定反射阈值, 然后把刺激腓肠神经的强度调节到高于阈值的20%, 加以固定, 以备做进一步试验。R III反射应答幅度通常使用对照期平均水平的百分数来表示^[8-13]。

R III反射应答与电刺激诱发的疼痛密切相关。比如, 10 mA左右的电刺激, 其反射阈值与疼痛阈值密切相关。此值在同一患者的不同时期都可被精确重复, 但不同个体有微小差别。这种密切的联系已被吗啡的剂量反应所证实^[14]。但患者痛觉有病理性减退时、缺乏或主诉有不同器官同时疼痛者, 应另当别论。因此, R III反射应答可以认为与刺激腓肠肌神经所引起痛觉敏感性有特异的、客观的生理性联系。

1.2 R III反射反向抑制技术 古希腊医学家希波克拉底有句名言: "如果病人身上两个不同部位同时感到疼痛, 那么疼痛较剧烈的部位可以使疼痛较轻部位的感觉迟钝^[8]"。这句名言很好地阐述了R III反射反向抑制技术的原理: 异位躯体的疼痛能有效地、特异地抑制R III反射应答及其疼痛的敏感性。其抑制程度与该条件反射刺激的强度有直接联系。这种抑制作用与自主神经功能改变无关, 也不是情绪或应激反应的结果。同时, 也与脊神经运动神经元的突触后抑制

无关. 一般认为与感觉神经元活性抑制有关. 值得注意的是丘脑痛觉丧失的患者, 痛觉刺激应用于其麻木的手仍可进行抑制R_{III}反射. 因此, R_{III}反射抑制并不完全涉及痛觉^[8].

在同类动物研究中, 推测疼痛刺激抑制R_{III}反射应答是通过刺激弥散的毒性抑制性调节剂 (diffuse noxious inhibitory controls, DNIC) 来完成的^[15]. 当两种有害的刺激应用在体内的不同区域时, 这些调节剂被激发了, 产生了竞争效应. 因此DNIC是反向刺激反应过程中的神经递质. 也就是说, 异位痛点掩盖了原来疼痛, 触发了DNIC, DNIC特异性地影响脊椎背侧集合神经元, 后者在感觉信号传递中起关键作用^[15,16]. DNIC在解剖上也得到了证实, 涉及脊髓及上脊髓结构的回路^[17], 与作为神经递质的阿片肽及5-羟色胺密切相关^[18-21]. 总之, 异位刺激引起R_{III}反射抑制能客观地评价躯体疼痛所触发的传入信息, 并不受痛觉经验的干扰, 这样就限制了情绪和认知因素对评价人类内脏敏感性的影响. 在内脏敏感性的检测中, 通过对扩张刺激消化道不同部位所引发的R_{III}反射抑制进行研究, 可对内脏敏感性作出客观量化的评价.

1.3 R_{III}反射反向抑制技术评估内脏敏感性 R_{III}反射反向抑制技术直到最近才应用于人类内脏敏感性的评价.

1.3.1 评价胃的敏感性

如上文所述, 异位的躯体疼痛条件刺激一样, 不同容量的胃扩张也可抑制R_{III}反射应答, Willer *et al*^[8]对9名健康志愿者给予5个不同水平的胃扩张刺激, 结果发现在200 mL、400 mL容量扩张水平上, 上腹部无不适感或感轻微不适, 反射应答无明显变化, 而在600 mL、800 mL、1 000 mL容量扩张水平上, 相应的抑制反射分别为25%、35%和55%, 抑制幅度与胃扩张水平、内脏知觉强度二者明显相关. 相隔2 wk后, 先后两次以1 000 mL容量扩张, 产生十分相似的抑制. 这一研究结果说明这项技术重复性非常好, 可对人类内脏的敏感性做出客观量化的评估.

1.3.2 评价直肠的敏感性

早期的一项研究^[22,23]发现, IBS患者对快速时相性扩张的疼痛阈值要显著低于对阶梯式扩张的疼痛阈值, 据此猜测, 不同的直肠扩张方式可能作用于不同的肠壁感受器: 缓慢倾斜式扩张可能激活黏膜受体, 而快速时相性扩张可能激活浆膜感受器.

Sabate *et al*^[24]以6名健康志愿者为研究对象, 在局部给予利多卡因或安慰剂前后分析这两类

直肠扩张方式对R_{III}反射的效应. 结果发现, 利多卡因可显著降低缓慢倾斜式扩张或快速扩张引起的R_{III}反射的抑制, 而安慰剂却无此效应. 在快速扩张的初期, 可观察到R_{III}反射的增强现象, 利多卡因或安慰剂对此均无效应. 据此认为, 直肠壁内存在两种类型的受体, 快速扩张首先活化肌肉或浆膜内的感受器, 然后才是黏膜感受器, R_{III}反射先后经历了增强和抑制的双相过程. 利多卡因作用于黏膜感受器, 降低快速扩张引起的R_{III}反射的抑制, 而对快速扩张初期R_{III}反射的增强无效应.

2 恒压器检测技术

恒压器 (barostat) 最早是由Azipiroz和Malagelada设计使用的, 最初用来评估空腔脏器的张力变化^[25]. 在过去的十多年中, 恒压器已经被广泛应用于许多研究中, 用以测定各种空腔脏器张力的变化. 为了维持器官中气囊内压力的恒定, 需不断地向气囊内注入或排出气体, 这种气体的运动可以反映器官张力的变化情况. 许多研究者利用恒压器作为一种膨胀装置, 以评估内脏的敏感性^[26].

2.1 恒压器简介

恒压器是一种由电脑控制的泵装置, 进气管连接一个气囊, 维持一定的压力. 通过不断往气囊内注气或吸气, 其容积的改变反映了肠壁的张度. 泵装置可以是风箱, 也可以是注射器. 实验前还必须对系统进行校准. 测定压力容积后, 系统会作出一些计算, 对结果中人为因素作一些补偿修改^[26-33].

恒压器作为扩张装置有许多优点: (1) 风箱的大小可由无原则扩张的脏器而定, 这样就可以使气囊快速充盈并牵拉肠壁; (2) 有了计算机控制充气系统, 分析仪能进行多种模式扩张; (3) 充盈的速度、持续时间、压力、最大扩张容量均由电脑控制, 因此实验重复性好; (4) 恒压器最大的优点是能够准确地测量气囊的压力和容积. 无论将固定参数定义为压力 (等压扩张) 或容积 (等容扩张), 另一个参数都能立即被测出^[28].

为了维持置于结肠内气囊的较低但却恒定的压力, 恒压器抽出气囊内的气体, 使气囊紧贴结肠壁. 结肠内的气囊通常是圆柱形的, 并且足够大, 使气囊任何时候都能保持顺应性, 适应恒压器所施加的变化, 不至于影响测定结果. 为此, 应该使用薄的聚乙烯气囊, 而不采用乳胶气囊, 后者会干扰恒压器对张力变化的反应. 恒压器气囊的尺寸必须适应所研究的器官. 对结肠来

■研究前沿
随着神经影像学的发展, 脑成像技术是目前内脏感觉研究的热点, 影像科和消化科的医师较为热衷, 且没有什么副作用, 随着价格的降低, 会对功能性胃肠病在感觉异常发病机制方面有较大的突破.

■创新盘点

目前对内脏感觉的研究主要集中在空腔脏器对扩张的反应,而本文将能感觉的客观反映(反射的增强或抑制、脑血流等的变化)的检测方法做了较为详细的叙述,这些检测方法在国内尚未能开展,随着神经生物学等学科的发展,相信这些检测技术定会将我国的功能性胃肠病带入一个新的领域。

说,气囊的最大容积应是700 mL,最大直径为10 cm,长度约为10 cm,这样在检查时不至于干扰器官的生理活动。对于直肠来说,用的是椭圆形气囊,最大容积为600 mL,完全膨胀时气囊直径可达到12 cm。这样的尺寸也不会干扰测定结果,通常情况下,在张力研究或扩张研究中,气囊容积一般不超过最大容积的90%,以维持足够的顺应性。

在张力研究中,将气囊放置在器官内,用中等量(200 mL)的气体膨胀气囊。当受试者苏醒后(若应用了麻醉),排出结肠内过多的气体(当有结肠镜时),从平衡期开始记录肠道张力,保持压力恒定在工作压力,持续监测气囊内的容积,一直到达稳定的基础状态。在大多数文献报道中,达到基础稳定状态的时间不超过15-20 min,除特殊情况外,达到平衡后,正常的实验就可以开始了。

工作压力(operating pressure)指的是在研究过程气囊内的压力维持恒定时的压力。在这一压力下,研究者能够发现引起腹内压增高的各种事件(如呼吸运动、过劳或咳嗽)。此时,应记录下工作压力,以此作为每个试验组的平均水平,作为参照。但有时也采用标准化的工作压力,这个压力在对每个受试者的研究中都是固定的。不管采用什么样的压力标准,压力的范围通常在10-12 mmHg之间。气囊内的压力膨胀到10-12 mmHg是否会干扰肠道生理性动力活动,目前尚未可知。

2.2 扩张技术

2.2.1 扩张方式 不同的扩张方式会影响内脏感觉的研究结果。无论以测得的压力还是以容积两种形式的哪一种来定义内脏感觉的正常范围,得出对扩张敏感或机能亢进的定义,都会因扩张方式不同而不同^[26,28,29]。

对消化道进行腔内扩张时,首选必须确定第一参数,即确定扩张的水平是由囊内压力决定(等压扩张)还是由囊内气体容量决定(等容扩张)的。以容量为标记会带来某些问题,如容量与气囊直径或囊内压力不是线性关系。这是因为:(1)大多数病例应用圆柱形气囊;(2)气体的可压缩性;(3)气囊形状和尺寸的微小变化会影响气囊容积测量结果,从而影响到压力——容积曲线;(4)在一定程度上,容量受被测对象解剖结构的影响。而测定压力能避免影响容量测定的诸多因素:气囊形状,肠壁的顺应性和收缩度,研究对象的解剖结构等。因此人们多采用压力测定

来表示感觉阈。恒压器的反馈装置可以维持恒定的囊内压,进行等压扩张。若腔内探头使用得当,大多数情况下等容扩张和等压扩张的结果是相同的,疼痛的阈值比容量阈值更可靠且重复性好。

目前已有多种模式的扩张试验,它们主要基于两种刺激法,一种是连续、渐进、累积性的扩张(累积性扩张),另一种是在一定时间内快速的时相性扩张并突然牵拉肠壁(时相性扩张)。扩张过程必须持续60 s,扩张间期应大于或等于60 s。试验中,受试者的感觉不能被立即记录到,这是由于肠壁需3-5 s的适应,而反射性收缩在10-20 s后发生。现已证明,用不同的扩张模式诱发受试者的反应各不相同。比较两种扩张,Harraf *et al*^[34]发现,IBS患者直肠的高敏感性只能被时相性扩张所诱发。Sabate *et al*^[24]以两种方式扩张,结果发现,快速时相性扩张所诱发的痛阈明显低于阶梯性累积扩张。这些结果提示,两种扩张方式可能存在不同的传入神经通路。

2.2.2 内脏感觉阈值测定方法 在测定感觉阈值时,正确区分敏感性和反应偏差(response bias)非常重要。下面列举几项技术能尽量减少反应偏差,以正确评价受试者是否存在敏感性的异常^[29,35]。

渐至极限法(ascending method of limits):此法指扩张强度逐渐增加,直到受试者报告痛感,包括线性渐增、阶梯性渐增和时相性渐增的方法。此法的优点在于简便、刺激次数少,疼痛有一个明显的阈值。缺点是给予受试者的刺激是可以预见的,所以对心理偏见很敏感,容易被心理因素或既往经验所左右,测得的痛阈不可靠。

随机法(random sequence):以随机顺序给予刺激强度,受试者评价每次刺激。优点在于较少受到心理偏见的影响,刺激程序不可预知,检查次数相对较少。但是有些刺激过于疼痛,可能出现假随机顺序,而类似于渐至极限法。

追踪法(tracking technique):出现疼痛时,下一次随机选取与上一次相同或高的刺激,报告不痛时,下一次随机选取与上一次相同或低的刺激。这种方法刺激顺序不可预知,且阈值经过多次刺激而定。但是需要多次扩张(多达45次)。

双随机阶梯法(double random staircase):第一阶段,每次报告疼痛后,扩张压力递减,报告不痛,压力递增,第二阶段同样操作计算机随机交叉第一二阶段。刺激顺序不可预知,且阈值经过多次测试而定。但是仍需要多次扩张(多达30次),但比追踪法少。

2.2.3 扩张反应的评价方法 所有的痛觉评估方法都要求个体把他们各自主观感觉的强度与某一尺度标准相结合. 扩张的容量或压力作为评价尺度并不充分, 最常用的2个评估感觉试验结果的方法是视觉模拟量表和语言模拟量表^[26].

视觉模拟量表 (visual analog scale, VAS): VAS是一条线, 一般长10-15 cm, 中间没有分割点, 两端是显著不同的两个描述性词语, 如"无痛"、"难以想象的剧痛"等. VAS常被视为一种比例尺, 适合进行参数统计, 具有敏感性强、不受心理偏差影响的特点.

语言模拟量表 (verbal descriptive scales): 语言模拟量表敏感性比VAS稍差. 量表中所包含的词汇越多敏感性越强. Accarino *et al*^[36]创立了一种评估胃肠道扩张的感觉的新方法, 他们给出了7种评估尺度, 让受试者选择其中一种给他们进行感觉分级. 用于描绘胃和小肠扩张感觉的级别有"饱胀"、"不适"和"恶心"等, 而用"胀满"、"急迫"等来描述结肠和直肠的感觉.

2.3 恒压器检测技术的应用

2.3.1 评价IBS患者的内脏敏感性 1973年, Ritchie^[37]首先报道了IBS患者痛觉过敏的实验证据, 他发现将置入直肠的气囊充气60 mL后, 有56%的IBS患者报告腹痛, 而对照的健康人只有6%感觉腹痛, 表明IBS患者直肠-乙状结肠气囊扩张的感觉阈值降低. 后来有研究显示, 直肠扩张时, IBS腹泻患者比便秘者痛阈低, 提示直肠运输功能对肠知觉的影响^[38,39].

与结肠类似, 在空肠扩张试验中, IBS患者也表现超敏. Trimble *et al*^[40]证明, IBS患者对扩张的敏感性比较弥散, 涉及整个食道、各段小肠、结肠和直肠. Houghton *et al*^[41]的研究也发现类似的观点. 对IBS患者肠道敏感性的病理生理学目前还有争议. 以往一些观点认为, 这可能是由于肠壁松弛功能障碍导致肠收缩时张力增加, 从而刺激肠壁机械感受器所致. 这些结果提示, IBS患者肠道高敏感性的病因可能存在于内脏传入神经, 但病变的确切位置尚未明确. 对IBS患者与正常志愿者进行空肠传入神经电刺激和扩张空肠的实验, 结果发现IBS患者扩张引起的痛阈比正常组低, 而电刺激引起的感觉与正常组相同. 这个结果提示, 病变可能位于肠壁机械感受器.

2.3.2 评价其他功能性胃肠紊乱疾病的内脏敏感性 Klatt *et al*^[42]在功能性消化不良患者中进行胃扩张试验, 发现患者的痛阈比对照组低.

Johnston *et al*^[43]应用气囊扩张研究了食管的感觉. 研究发现在不明原因的胸痛患者中行食管内气囊扩张的阈值明显低于正常人. 此法能较好的评价食管的超敏感性, 在不明原因的胸痛检查中合用此法可以增加食管滴酸试验和腾喜龙(依酚氯铵)试验的敏感性. 但由于食管位于刚性的胸腔内, 所以与腹内脏器有很大的不同. 与IBS相比, 食管内气囊扩张多用于心源性胸痛和食管源性胸痛的鉴别.

2.3.3 评价胃肠顺应性 顺应性是指空腔脏器对扩张的容受性. 等压扩张时, 在压力-容量曲线中, 以 dv/dp 来表示顺应性, 其单位是mL/mmHg. 为得出顺应性, 需要在每一个压力段测定气囊容量, 制定压力-容量曲线, 计算出斜率, 从而得出顺应性. 曲线的形态可因被测脏器的不同而不同, 但容量与压力基本呈线性关系, 中间呈直线, 只在高压阶段与低压阶段有所曲折. 顺应性受许多因素影响, 包括脏器的张力、收缩性、周围的解剖结构、扩张装置的弹性(恒压器、探头和气囊)^[26].

3 脑显像技术

随着神经胃肠病学的快速发展, 人们认识到许多胃肠症状的根源在"脑"中, 脑肠轴在功能性胃肠病的发病机制中起到了重要的作用^[44-49]. 近些年发展的脑显像技术可以是人们初步了解大脑皮层处理内脏感觉信息的部位, 通过与正常人的比较, 获得一些功能性胃肠病与感觉相关的发病机制^[48]. 现已开展的技术包括功能性磁共振 (fMRI)、正电子发射断层扫描技术 (PET) 和单光子发射计算机断层扫描技术 (SPECT)、皮质诱发电位 (CEP) 及脑磁图 (MEG)^[45]. 但这些技术由于检查花费时间长, 检测费用昂贵, 因而尚不能广泛开展.

3.1 功能性磁共振(fMRI) fMRI是以脱氧血红蛋白的磁敏感效应为基础的磁共振成像技术. 利用血氧水平依赖技术可测定局部脱氧/氧合血红蛋白值, 从而反映中枢局部兴奋性变化. 当中枢神经元兴奋时代谢水平的提高必然依赖于局部脑血流量的增加及更多的氧合血红蛋白, 表现为磁共振信号增强^[49].

Mertz *et al*^[50]以16名健康志愿者和18名IBS患者为研究对象, 分别在非疼痛性及疼痛性直肠扩张期间进行fMRI检查. 结果显示, 在大多数受试者中, 直肠刺激引起活动增强的部位有扣带回前部、额前皮质、岛叶、背侧丘脑; 但与

■应用要点

脑成像技术在国内已有见报道, 但随着神经影像学的发展和检查价格的平民化, 相信会带来更多的相关报道. 神经反射技术由于对受试者和检测者的要求都比较高, 目前尚处于实验室阶段.

■名词解释

恒压器 (barostat): 一种由电脑控制的泵装置, 进气管连接一个气囊, 维持一定的压力. 通过不断往气囊内注气或吸气, 其容积的改变反映了肠壁的张度. 为了维持器官中气囊内压力的恒定, 需不断地向气囊内注入或排出气体, 气体的运动可以反映器官张力的变化情况. 顺应性 (compliance): 空腔脏器对扩张的容受性. 等压扩张时, 在压力-容量曲线中, 以 dv/dp 来表示顺应性, 其单位是 $mL/mmHg$. 为得出顺应性, 需要在每一个压力段测定气囊容量, 制定压力-容量曲线, 计算出斜率, 从而得出顺应性. 曲线的形态可因被测脏器的不同而不同, 但容量与压力基本呈线性关系, 中间呈直线, 只在高压阶段与低压阶段有所曲折.

对照组相比, IBS患者扣带回前部活化的程度要更显著. 研究认为, IBS患者对刺激的处理活化模式与正常人无明显差异, 但对痛觉的敏感性增强.

Bernstein *et al* [51]比较了正常人、炎症性肠病和IBS患者直肠内扩张时核团活化的部位, 发现三类人在排便和疼痛感觉时的活化核团类似, 但额前皮质活化后的像素百分比比正常人显著高于IBS组, 炎症性肠病又要比正常人显著. 研究认为, 这是鉴别三组人群的一个方法.

3.2 正电子发射断层扫描技术(PET)和单光子发射计算机断层扫描技术(SPECT) PET是利用放射性示踪剂探测活动脑区域中血流量增加和能量代谢的成像技术, SPECT是为单光子计数型, 以普通 γ 发射体为探测对象, 采用扫描机或闪烁照相机探测光子的原理, 探测器以不同角度探测放射性核素发出的 γ 射线, 然后由所获得的数据重新形成断层图像[52].

Ladabaum *et al* [53]研究发现, 给15名健康志愿者扩张胃出现疼痛、恶心及饱胀等症状时, 进行PET检查, 发现丘脑、双侧岛叶、扣带回前部、尾状核、脑干导水管周围灰质、小脑及枕骨皮层的活动增强, 说明伤害性刺激胃扩张激活了内脏痛有关的中枢结构.

Berman *et al* [54]对30例IBS患者采用PET评价直肠压力刺激引起的局部神经活动的改变. 直肠压力刺激下的脑血流增加的部位包括扣带回前部、岛叶、额叶前部、背侧丘脑和小脑. 在同样的刺激条件下, 男性的那些局部活动改变更为显著, 男性被激活的岛叶为双侧, 而女性为单侧. 研究发现, 岛叶的活动与客观内脏压力有显著的相关, 而扣带回前部则与主观的不适症状相关.

Silverman *et al* [55]证实, IBS患者在接受到内脏疼痛性直肠扩张刺激后在大脑激活部位与健康人不同. 健康人激活部位在扣带回前部, 该部位与痛觉抑制功能有关, 而IBS患者激活部位则在额前叶, 该部位与以往伤害性事件的记忆有关. 上述IBS患者额前叶皮质在内脏疼痛性直肠扩张刺激时活动性增高表明其对痛觉的处理过程的不同, 而扣带回前部活动的缺失则表明痛觉抑制系统的失调.

Naliboff *et al* [56]也在12例IBS患者及12例健康对照者中开展了一项研究, 以明确IBS患者和正常个体的大脑应对真实的直肠扩张刺激及预期直肠扩张刺激 (即研究者告诉患者将要施加

直肠扩张刺激, 但事实上气囊压力为0) 所发生的改变. 研究中记录受试者接受中等强度 (45 mmHg) 的扩张刺激及预刺激时局部脑血流的改变. 结果表明: 无论是真实给予的刺激, 还是其后的预刺激, IBS患者和健康个体的局部脑血流均被激活且没有明显差异; 与对照组相比, IBS患者表现为颞叶、脑干的活动减弱, 而扣带回中部和中间额前皮质被激活——也就是大脑整合情绪、注意力和痛觉的区域. 研究认为: IBS和正常人, 给予结肠刺激: 真实刺激和预期刺激, 发现都有反应, 但反应的部位是不同的. 说明中枢神经对IBS患者的影响是很大的.

3.3 皮质诱发电位(CEP) CEP是大脑对感觉刺激的电生理反应, 通过头皮上的电极记录下来, 即由脑电图反映出来.

Fukudo *et al* [57]比较了10例IBS患者和11例健康志愿者的结肠和小肠压力, 同时分析给予心理应激和新斯的明后的脑电图能谱. 结果显示, 心理应激后, IBS患者的脑电图的 β 波和 θ 波的百分比均较对照组有显著提高, 且心理应激后结肠运动的能谱改变之间呈正相关, 给予新斯的明后两者之间也存在正相关. 这提示, IBS患者的脑和肠对于心理应激和胆碱能刺激的反应过强, 这些过强的反应之间也可能存在联系.

Sinhamahapatra *et al* [58]评估了13名IBS患者对直肠电刺激的感知阈值, 然后用超过感知阈值50%强度对直肠进行电刺激, 在距离顶侧2 cm处记录大脑诱发电位. 研究发现, IBS患者对直肠电刺激的感知阈值要比对照组低, 直肠电刺激可引起易于辨认、重复性较好的大脑诱发电位. IBS患者的 P_1 、 N_1 、 P_2 潜伏期要比对照组短, IBS患者的 P_1/N_1 幅度要比对照组大. 我们从客观上说明了内脏传入通路的敏感性增高是IBS的一种发病机制.

3.4 脑磁图(MEG) MEG通过置于头皮外的高敏感磁力计测量由皮质传入神经活动产生的时间—变异的磁性区域. MEG主要用于评价食管的传入通路.

Schnitzler *et al* [59]对7例健康志愿者的远端食管的内脏传入神经、正中神经的躯体感觉传入神经进行了非疼痛性电刺激以引起皮质活动, 通过MEG检查分析发现, 正中神经的躯体感觉传入神经刺激可引起刺激侧对侧的初级躯体感觉皮质短潜伏期反应 (20-60 ms) 以及双侧的次级躯体感觉皮质长潜伏期反应 (60-160 ms). 相反, 食管传入神经刺激没有引起初级躯体感觉

皮质反应, 而双侧的次级躯体感觉皮质的反应则与正中神经引起的长潜伏期反应相类似(70-190 ms). 结果提示, 食管内脏传入神经不像躯体感觉传入神经, 主要投射至次级躯体感觉皮质, 在初级躯体感觉皮质缺乏有意义的表现.

4 黏膜电刺激方法

Rossel *et al* [60]对12名IBS患者在直肠乙状结肠交界处进行电刺激发现, IBS患者直肠乙状结肠交界处对电刺激表现出感觉阈值和疼痛阈值的显著降低, 这为IBS患者存在内脏感觉过敏提供了一个证据.

5 温度刺激方法

Villanova *et al* [61]在健康志愿者的胃和小肠内放置一个水囊, 通过恒温器调节水囊内的温度, 逐渐升高温度 (42℃、47℃、50℃) 或降低温度 (32℃、22℃、12℃) 对胃和小肠进行刺激, 每次刺激持续3 min, 同时用恒压器测定胃的张力. 冷刺激可引起受试者上腹部寒冷感觉以及胃的反射性收缩, 而热刺激则引起上腹部温暖感觉以及反射性胃松弛, 对小肠的温度刺激也引起与胃刺激相似的感觉. 但胃和小肠的反射反应具有部位的特异性, 无论是热刺激或冷刺激, 都能引起胃的反射, 但对小肠而言, 只有热刺激能引起胃肠反射, 而冷刺激则无反射效应. 研究结果表明, 沿着胃肠道分布有热、冷感受器, 胃和小肠对冷热刺激的传入神经通路存在差异.

总之, 与内脏运动功能检测方法相比, 内脏感觉的检测还处于一个初级阶段, 因为感觉的检测要排除人为和主观的因素比较困难. 以上的检测方法除了恒压器技术应用较多年外, 其他技术尚在实验阶段, 有些技术如脑成像技术由于价格十分昂贵, 故限制了其应用. 而RIII反射反向抑制技术虽能客观反映内脏的感觉变化, 但此技术需要比较专业的人员操作, 试验也比较麻烦, 国内尚未见报道. 随着神经胃肠病的发展和功能性胃肠病诊断和治疗的进展, 相信在不久的将来对内脏敏感性的检测技术一定会有突飞猛进的发展.

6 参考文献

- 1 Azpiroz F. Hypersensitivity in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2002; 51 Suppl 1: i25-i28
- 2 Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994; 107: 271-293
- 3 Camilleri M, Coulie B, Tack JF. Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges. *Gut*

- 2001; 48: 125-131
- 4 Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II43-II47
- 5 Mulak A. Testing of visceral sensitivity. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54 Suppl 4: 55-72
- 6 Mertz H. Review article: visceral hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 623-633
- 7 Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Review article: drugs interfering with visceral sensitivity for the treatment of functional gastrointestinal disorders-the clinical evidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 633-651
- 8 Willer JC, Bouhassira D, Le Bars D. Neurophysiological bases of the counterirritation phenomenon: diffuse control inhibitors induced by nociceptive stimulation. *Neurophysiol Clin* 1999; 29: 379-400
- 9 Coffin B, Farmachidi JP, Rueegg P, Bastie A, Bouhassira D. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, decreases sensitivity to rectal distension in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 577-585
- 10 Bouhassira D, Sabate JM, Coffin B, Le Bars D, Willer JC, Jian R. Effects of rectal distensions on nociceptive flexion reflexes in humans. *Am J Physiol* 1998; 275: G410-G417
- 11 Plaghki L, Bragard D, Le Bars D, Willer JC, Godfraind JM. Facilitation of a nociceptive flexion reflex in man by nonnoxious radiant heat produced by a laser. *J Neurophysiol* 1998; 79: 2557-2567
- 12 Bouhassira D, Chollet R, Coffin B, Lemann M, Le Bars D, Willer JC, Jian R. Inhibition of a somatic nociceptive reflex by gastric distention in humans. *Gastroenterology* 1994; 107: 985-992
- 13 Coffin B, Bouhassira D, Chollet R, Fraitag B, De Meynard C, Geneve J, Lemann M, Willer JC, Jian R. Effect of the kappa agonist fedotozine on perception of gastric distension in healthy humans. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 919-925
- 14 Le Bars D, Willer JC, De Broucker T. Morphine blocks descending pain inhibitory controls in humans. *Pain* 1992; 48: 13-20
- 15 Danziger N, Gautron M, Le Bars D, Bouhassira D. Activation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in rats with an experimental peripheral mononeuropathy. *Pain* 2001; 91: 287-296
- 16 Villanueva L, Le Bars D. The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls. *Biol Res* 1995; 28: 113-125
- 17 Le Bars D, Willer JC. Pain modulation triggered by high-intensity stimulation: implication for acupuncture analgesia? *International Congress Series* 2002; 1238: 11-29
- 18 Chitour D, Dickenson AH, Le Bars D. Pharmacological evidence for the involvement of serotonergic mechanism in diffuse noxious inhibitory controls(DNIC). *Brain Res* 1982; 236: 329-337
- 19 Kraus E, Besson JM, Le Bars D. Behavioral model for diffuse noxious inhibitory controls(DNIC): potentiation by 5-hydroxytryptophan. *Brain Res* 1982; 231: 461-465
- 20 Le Bars D, Chitour D, Kraus E, Clot AM, Dickenson AH, Besson JM. The effect of systemic morphine upon diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in the rat: evidence for a lifting of certain descending inhibitory controls of dorsal horn convergent

- neurones. *Brain Res* 1981; 215: 257-274
- 21 Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 1979; 6: 283-304
 - 22 Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 40-52
 - 23 Sun WM, Read NW, Prior A, Daly JA, Cheah SK, Grundy D. Sensory and motor responses to rectal distention vary according to rate and pattern of balloon inflation. *Gastroenterology* 1990; 99: 1008-1015
 - 24 Sabate JM, Coffin B, Jian R, Le Bars D, Bouhassira D. Rectal sensitivity assessed by a reflexologic technique: further evidence for two types of mechanoreceptors. *Am J Physiol Gastroint Liverest Physiol* 2000; 279: G692-G699
 - 25 Azpiroz F, Malagelada JR. Physiological variations in canine gastric tone measured by an electronic barostat. *Am J Physiol* 1985; 248: G229-G237
 - 26 马文 M. 舒斯特. 舒斯特胃肠动力学 第2版. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2003: 242-252
 - 27 Kuiken SD, Lindeboom R, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Relationship between symptoms and hypersensitivity to rectal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 157-164
 - 28 Hachet T, Caussette M. A multifunction and programmable computerized barostat. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 347-351
 - 29 Whitehead WE, Delvaux M. Standardization of barostat procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract. The Working Team of Glaxo-Wellcome Research, UK. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 223-241
 - 30 Bradette M, Delvaux M, Staumont G, Fioramonti J, Bueno L, Frexinos J. Evaluation of colonic sensory thresholds in IBS patients using a barostat. Definition of optimal conditions and comparison with healthy subjects. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 449-457
 - 31 Hachet T, Caussette M. A multifunction and programmable computerized barostat. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 347-351
 - 32 Hammer HF, Phillips SF, Camilleri M, Hanson RB. Rectal tone, distensibility, and perception: reproducibility and response to different distensions. *Am J Physiol* 1998; 274: G584-G590
 - 33 Steadman CJ, Phillips SF, Camilleri M, Haddad AC, Hanson RB. Variation of muscle tone in the human colon. *Gastroenterology* 1991; 101: 373-381
 - 34 Harraf F, Schmulson M, Saba L, Niazi N, Fass R, Munakata J, Diehl D, Mertz H, Naliboff B, Mayer EA. Subtypes of constipation predominant irritable bowel syndrome based on rectal perception. *Gut* 1998; 43: 388-394
 - 35 Delvaux M. Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gut* 2002; 51 Suppl 1: i67-i71
 - 36 Accarino AM, Azpiroz F, Malagelada JR. Selective dysfunction of mechanosensitive intestinal afferents in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 108: 636-643
 - 37 Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut* 1973; 14: 125-132
 - 38 Whitehead WE, Engel BT, Schuster MM. Irritable bowel syndrome. physiological and psychological differences between diarrhea-predominant and constipation-predominant patients. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 404-413
 - 49 Prior A, Maxton DG, Whorwell PJ. Anorectal manometry in irritable bowel syndrome: differences between diarrhoea and constipation predominant subjects. *Gut* 1990; 31: 458-462
 - 40 Trimble KC, Farouk R, Pryde A, Douglas S, Heading RC. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific: Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1607-1613
 - 41 Houghton LA, Whorwell PJ. Opening the doors of perception in the irritable bowel syndrome. *Gut* 1997; 41: 567-568
 - 42 Klatt S, Pieramico O, Guethner C, Glasbrenner B, Beckh K, Adler G. Gastric hypersensitivity in nonulcer dyspepsia: an inconsistent finding. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 720-723
 - 43 Johnston BT, Castel DO. Intra-oesophageal balloon distension and oesophageal sensation in humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 1221-1229
 - 44 Aziz Q, Thompson DG. Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology* 1998; 114: 559-578
 - 45 Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit* 2004; 10: RA55-RA62
 - 46 Mertz H. Role of the brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. *Gut* 2002; 51 Suppl 1: i29-i33
 - 47 Mertz HR. Overview of functional gastrointestinal disorders: dysfunction of the brain-gut axis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 463-476
 - 48 Drossman DA. Brain imaging and its implications for studying centrally targeted treatments in irritable bowel syndrome: a primer for gastroenterologists. *Gut* 2005; 54: 569-573
 - 49 Bonaz B, Baciú M, Papillon E, Bost R, Gueddah N, Le Bas JF, Fournet J, Segebarth C. Central processing of rectal pain in patients with irritable bowel syndrome: an fMRI study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 654-661
 - 50 Mertz H, Morgan V, Tanner G, Pickens D, Price R, Shyr Y, Kessler R. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology* 2000; 118: 842-848
 - 51 Bernstein CN, Frankenstein UN, Rawsthorne P, Pitz M, Summers R, McIntyre MC. Cortical mapping of visceral pain in patients with GI disorders using functional magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 319-327
 - 52 Mayer EA, Berman S, Suyenobu B, Labus J, Mandelkern MA, Naliboff BD, Chang L. Differences in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Pain* 2005; 115: 398-409
 - 53 Ladabaum U, Minoshima S, Hasler WL, Cross D, Chey WD, Owyang C. Gastric distention correlates with activation of multiple cortical and subcortical regions. *Gastroenterology* 2001; 120: 369-376
 - 54 Berman S, Munakata J, Naliboff BD, Chang L, Mandelkern M, Silverman D, Kovalik E, Mayer EA. Gender differences in regional brain response to visceral pressure in IBS patients. *Eur J Pain* 2000; 4: 157-172
 - 55 Silverman DH, Munakata JA, Ennes H, Mandelkern

- MA, Hoh CK, Mayer EA. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* 1997; 112: 64-72
- 56 Naliboff BD, Derbyshire SW, Munakata J, Berman S, Mandelkern M, Chang L, Mayer EA. Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychosom Med* 2001; 63: 365-375
- 57 Fukudo S, Nomura T, Muranaka M, Taguchi F. Brain-gut response to stress and cholinergic stimulation in irritable bowel syndrome. A preliminary study. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 133-141
- 58 Sinhamahapatra P, Saha SP, Chowdhury A, Chakrabarti SK, Ghosh A, Maiti B. Visceral afferent hypersensitivity in irritable bowel syndrome—evaluation by cerebral evoked potential after rectal stimulation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2150-2157
- 59 Schnitzler A, Volkmann J, Enck P, Frieling T, Witte OW, Freund HJ. Different cortical organization of visceral and somatic sensation in humans. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 305-315
- 60 Rossel P, Drewes AM, Petersen P, Nielsen J, Arendt-Nielsen L. Pain produced by electric stimulation of the rectum in patients with irritable bowel syndrome: further evidence of visceral hyperalgesia. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 1001-1006
- 61 Villanova N, Azpiroz F, Malagelada JR. Perception and gut reflexes induced by stimulation of gastrointestinal thermoreceptors in humans. *J Physiol* 1997; 502: 215-222

电编 张勇 编辑 菅鑫妍 审读 张海宁

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

·消息·

第11届全国中西医结合结直肠肛门病学术会议征文通知

本刊讯 第11届全国中西医结合结直肠肛门病学术会议定于2006-03在广东省深圳市召开, 本次会议由中国中西医结合学会主办, 现将有关征文事项通知如下。

1 征文内容

本次会议的征文内容包括: (1)介绍结直肠肛门基础研究的新动态、新进展、新成果; (2)结直肠肛门肿瘤疾病的诊断及治疗的新技术、新成果, 直肠癌扩大根治术式和疗效, 中低位直肠癌保肛手术方法、适应征和效果, 肛管直肠癌会阴肛门重建术的术式、方法、效果; (3)中西医结合治疗结肠慢传输型、出口梗阻型及结肠、直肠、盆腔、盆底解剖生理功能异常等便秘疾病的诊断治疗方法、适应证、临床疗效和经验教训; (4)中西医结合治疗炎症性肠病的经验及手术方式选择; (5)中西医结合预防、治疗肛肠常见疾病的新方法、新经验; (6)采用中西医结合治疗结直肠肛门疾病的临床护理及造口护理的新方法、新经验; (7)肛门、结直肠损伤及异物处理的经验; (8)介绍国内外肛肠疾病检查、治疗的新器械、新设备、新药物。

2 征文要求

文章应有临床实用性, 基础研究应具有科学性和先进性; 全文4 000字以内, 要求寄打印稿(欢迎用软盘或电子信箱投稿), 并附500字以内的摘要一份, 关键词3-5个; 征文稿件请寄: (1)广东省公安边防总队医院(深圳武警医院)肛肠外科柯玮收, 邮编518029, 电话: 0755-82699768, 手机: 13714327555, email: kewe1968@126.com; (2)深圳市第二人民医院肛肠科舒洪权收, 邮编: 518039, 电话: 0755-26250353, 手机: 13923803457, email: ssshhhqq66@163.com.

3 其他

本次会议可授予国家级继续教育I类学分6分, 会议具体日期及详细地址另行通知. 欢迎广大相关领域工作及研究人员参加。