

脑-肠互动在肠易激综合征发病中的作用

王敬东

王敬东, 青岛经济技术开发区第一人民医院消化科 山东省
青岛市 266555

通讯作者: 王敬东, 266555, 山东省青岛市, 青岛经济技术开发区
第一人民医院消化科, wjd0532@126.com

收稿日期: 2006-08-10 接受日期: 2006-09-11

摘要

肠易激综合征(IBS)发病机制尚未完全阐明. 目前研究认为, 其发病机制与胃肠动力异常、内脏高敏感性、肠道感染、脑-肠互动、脑肠肽和受体以及社会心理因素有关, 而脑-肠互动在IBS发病中的作用引起研究者的普遍关注, IBS上述的发病因素均可整合到脑-肠互动框架中进行阐述, 脑-肠互动是研究IBS发病机制的切入点. 本文从脑-肠轴及脑-肠互动, IBS发病因素与脑-肠互动以及临床治疗研究3个方面阐述脑-肠互动在IBS发病中的重要作用, 以揭示脑-肠互动病理生理实质.

关键词: 肠易激综合征; 脑-肠互动; 发病机制; 神经递质; 脑-肠肽

王敬东. 脑-肠互动在肠易激综合征发病中的作用. 世界华人消化杂志 2006;14(34):3299-3301

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3299.asp>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是功能性胃肠病中研究最活跃的一种疾病, 病因和其发病机制尚未完全阐明. 胃肠动力紊乱是最早关注的发病机制, 曾被认为是IBS最基本的病理生理异常, 但近来进一步研究却发现, 部分IBS患者的肠道症状并无动力异常, 而是正常运动的感觉异常所致. 深入研究显示, IBS的发病还与内脏敏感性增高、肠道感染、脑肠互动、脑肠肽和受体变化以及社会生理因素等^[1]有关. 近年来, 随着人们对IBS的认识从单一生物模式向生物-心理-社会模式转变, 特别是“神经胃肠病学”(neurogastroenterology)概念的提出和发展^[2], 越来越多的研究试图把胃肠道本身与中枢通过脑-肠轴相联系, 把与IBS发病相关的诸因素整合起来, 放在脑-肠互动的框架内进行研究^[3].

1 脑-肠轴及脑-肠互动

神经胃肠病学研究发现, 胃肠道功能受自主神经-肠神经系统(ENS)的调控, ENS可自主调节、自我控制, 不受大脑中枢神经系统(CNS)和脊髓神经元的直接控制, 但ENS和CNS通过交感和副交感神经径路连接, ENS是一个分布于胃肠道的巨大网络, 包括感觉神经元、中间神经元和运动(包括兴奋性和运动性)神经元, 他可能含有传递自CNS至胃肠道的传入神经纤维和传递自胃肠道至CNS的传出神经纤维, 并可能通过各种神经递质(脑-肠肽)的释放和传递把内脏与CNS联系起来的重要神经内分泌网络^[4], 这就是脑-肠轴. 大鼠伤害性胃扩张后, 其延髓和胸髓Fos蛋白与降钙素基因相关肽(CGRP)表达均增强, 二者有显著相关性, 说明胃扩张刺激可兴奋皮质下中枢, CGRP在内脏刺激信号的传入起重要作用^[5]. 兰玲 *et al*^[6]研究发现, 焦虑大鼠可出现内脏敏感性增高, 且血清皮质酮(CORT)水平增高, 说明其发生机制可通过下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统(HPA轴)来实现. 外源性信息(如视觉、嗅觉等)或内感性信息(如情感、思维等)通过CNS传出神经冲动影响胃肠道感知, 运动及分泌功能, 而内脏感应(如伤害感受等)也通过ENS影响CNS感知、情绪和行为, 这种胃肠道与CNS之间相互联系、相互作用的关系称之为脑-肠互动. 所以说脑-肠互动是由ENS和各种神经递质介导的, 将内外部信息整合在一起从而相互影响胃肠道及CNS功能的病理生理模式^[7], 除胃肠道神经-内分泌系统外, 肠道免疫系统失调也参与了IBS的发病^[8]. 董文珠 *et al*^[9]研究发现, IBS患者末端回肠、回盲部及升结肠黏膜肥大细胞(MC)数量增多和活性增强, 结肠黏膜脑肠肽表达增强, 表明肠免疫系统与ENS之间通路的活化可能参与了IBS的发病. 这样就可能从脑-肠之间的神经内分泌免疫功能失调的角度去研究揭示IBS发病机制的本质. 目前研究认为, 脑-肠之间的联系可能是通过分泌一些神经递质, 在CNS与ENS以及胃肠道效应细胞间传递而实现, 这些神经递质不但存在于ENS也存在于CNS, 称为脑-肠

■背景资料

IBS是目前临床上的常见病和多发病, 严重影响人类的生活质量, 其发病机制尚未完全阐明, 目前认为与胃肠动力异常、内脏高敏感性、肠道感染、脑-肠互动、脑-肠肽和受体以及社会心理因素有关, 而脑-肠互动可整合上述发病因素作为研究IBS发病机制的切入点, 在IBS的发病中起着重要作用. 初步研究认为脑与肠之间相互影响可通过CNS与ENS分泌脑-肠肽来完成, 但尚需进一步研究阐明脑-肠肽分泌状况以及其在CNS与ENS之间神经传导路径.

■应用要点

本文初步揭示了脑-肠互动及脑-肠轴在IBS发病中的病理生理实质,对进一步研究和阐明脑-肠互动在IBS发病中的重要意义提供了相关的参考资料,同时,为在临床上对IBS患者实行干预治疗以及治疗药物研发提供了理论基础。

肽,其主要兴奋递质有组胺、5-羟色胺(5-HT)、P物质(SP)、CGRP,促肾上腺皮质激素释放因子(CRP)等,抑制性递质有胆囊收缩素(CCK)、一氧化氮(NO)、去甲肾上腺素(NE)、血管活性肽(VIP)等。

2 IBS发病因素与脑-肠互动

2.1 胃肠动力紊乱 部分IBS患者存在着胃肠动力紊乱,表现为胃结肠反射异常,结肠及小肠转运加快或减慢。IBS患者受到某种应激因素刺激后结肠动力反应较正常人高,Blomhoff *et al*^[10]采用事件相关电位(ERP)研究发现,当受到情感因素刺激后IBS患者额叶大脑区的ERP和直肠张力均较正常人显著增高,说明直肠动力异常与大脑异常反应相关联。沈骏 *et al*^[11]应用血清水平依赖性功能磁共振(BOLD-fMRI)研究发现,腹泻型与便秘型IBS患者在直肠充气刺激时其中枢的脑岛皮质、额前皮质和丘脑痛觉功能区的兴奋面积和程度均增高,进一步证实脑-肠之间存在必然联系。外周给予CRF拮抗剂 α -右螺旋CRF可能改善IBS患者胃肠动力反应的相关症状^[12],说明IBS患者胃肠动力紊乱存在着脑-肠轴调控失调的发生机制。

2.2 内脏高敏性 IBS患者胃肠道对机械和化学性刺激均可出现内脏高敏性。国外研究发现,94% IBS患者结肠机械扩张后出现疼痛阈降低,疼痛强度增高^[13]。同时化学物质(如松节油等)刺激IBS患者直肠后也可出现内脏高敏性和躯体投射区域扩大^[14]。而对IBS患者检测后发现其感觉阈值、排便阈值和疼痛阈值均较正常人明显降低^[9]。当受到刺激后可使胃肠道黏膜MC被激活分泌组胺、5-HT等递质,可作用邻近内分泌细胞和ENS神经纤维使之释放SP, CGRP等脑-肠肽,不但影响胃肠动力和疼痛阈值,而且将信息传至CNS进一步加重肠功能紊乱和IBS的各种症状^[15]。Silverman *et al*^[16]应用正电子发射断层扫描(PET)比较IBS患者与正常人经直肠气囊扩张后大脑活性区域的变化,疼痛刺激可引起正常人大脑扣带回前部被激活,而用同样刺激仅激活IBS患者的左侧额前皮质,扣带回前部未被激活,推测未被激活可能是由于IBS患者内生脑-肠肽介导的大脑对直肠疼痛感觉调控异常所致。另有人研究,IBS与正常人结肠和腹部皮肤电刺激所引发的诱发电位(EPS)不同,提示IBS患者CNS反馈发生了改变^[17]。国人用“恶性视听刺激”作为刺激物对IBS患者与正常人进行刺激,可使IBS患者对直肠气囊扩张的敏感度明显提

高,而正常人却无此反应^[18],说明IBS患者CNS状态可反过来影响或加重患者内脏感觉异常。由此可见,脑-肠互动在IBS患者内脏高敏性的形成中起重要的主导作用。

2.3 肠道感染 兔动物实验证明^[19],单纯肠道感染或应激不能引起较持久的肠功能紊乱,而肠道感染后再给予应激刺激可使兔大肠出现强烈的动力反应,且肠内抑制性神经递质NO减少,可能与肠功能紊乱发生有关。陈洪 *et al*^[20]也证实,大鼠经旋毛虫感染后其空回肠内MC活化和脱颗粒,5-HT的释放和表达参与了肠运动功能紊乱的发生。Neal *et al*^[21]对544例肠道感染患者进行半年观察,约25%人出现肠功能紊乱,其中约1/4人发展成IBS,且多见于女性,腹泻的时间越长发展成IBS危险性越大,少见于呕吐为主者。为什么是有1/4人发展成IBS,而大多数人不患病呢? Drossman *et al*^[22]认为,决定IBS是否发病,还有其心理素质方面的易感因素,在患过急性肠道感染的人中,只有那些具备某些精神心理素质,如抑郁症素质或受过某种重大生活刺激的人才容易发生IBS。这种推测与动物实验结果相符,肠道感染后IBS的发生可能与脑-肠互动病理生理模式有关,但神经因素与肠道神经内分泌免疫系统之间的沟通机制尚需进一步研究。且感染后IBS患者较非感染性IBS患者腹泻明显、康复(6 a随访研究)例数少,焦虑和抑郁史是阻碍康复的原因^[23]。进一步说明精神心理素质对感染后IBS患者有重要影响。

2.4 社会心理因素 孙燕 *et al*^[24]研究发现,急性和慢性束缚应激可致大鼠内脏敏感性增高,急性束缚可短暂提高促肾上腺皮质激素(ACTH)和CORT水平,慢性束缚可长期提高ACTH和CORT水平,ACTH和CORT由CRF促进释放,可能通过HPA轴对内脏发生作用。临床研究证实社会心理因素与IBS患者内脏感觉异常密切相关,心理压力和负性生活事件是导致感觉异常的重要因素^[25]。IBS患者内外向评分均明显低于正常人,神经质、焦虑、抑郁和负性生活事件评分显著高于正常人^[26],进一步说明内向和神经质个性、焦虑、抑郁及负性生活事件与IBS密切相关。急性身体和心理应激可通过脑-肠轴改变IBS患者肠特异性自主神经信息的输出而致内脏高敏性的格局^[27]。脑-肠轴在社会心理因素与IBS发病中的作用可见一斑。CRF在应激、抑郁及IBS患者脑内分泌增加,在调节脑-肠轴功能起着重要作用^[28],这一点与上述动物实验结果相一致。

3 临床治疗研究

临床研究证实, 调节CNS和ENS的许多疗法都可有效治疗IBS患者, 进一步支持脑-肠互动及脑-肠轴失调在IBS发病中的重要作用, 特别是抗抑郁药的应用为临床治疗IBS提供了新的手段. 一项临床荟萃分析显示, 三环类抗抑郁药治疗IBS和内脏疼痛综合征有效, 但仍需更有效的新一代制剂^[29]. 王敬东^[30]证实, 多虑平单独用于治疗IBS有效, 对不伴神经精神症状的IBS患者亦有效, 而硝苯地平在改善IBS患者肠道症状的同时, 对伴有的神经精神症状也有效. 446例IBS患者服用阿米替林治疗对肠道和精神神经症状均有效, 因不良反应停药者仅为3.8%^[31]. 张惠丽 *et al*^[32]也证实, 氟西汀治疗IBS患者可同时改善肠道症状及抑郁、焦虑等症状. 以上临床治疗研结果均表明, IBS患者脑-肠之间存在必然联系, 二者互相影响.

4 参考文献

- 1 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* 1999; 45 (Suppl 2): II1-II5
- 2 Kim DY, Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2698-2709
- 3 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
- 4 Wood JD, Grundy D. Little brain-big brain V. *Neurogastroenterol Motil* 1998; 10: 377-385
- 5 章菲菲, 莫剑忠, 陈晓宇, 彭延申, 萧树东. 胃扩张对大鼠脑、脊髓和肌间神经丛Fos蛋白和降钙素基因相关肽表达的影响. *胃肠病学* 2005; 10: 70-74
- 6 兰玲, 陈玉龙. 焦虑大鼠内脏敏感性增高以及行直结肠扩张后血清皮质酮的变化及意义. *胃肠病学和肝病学杂志* 2005; 14: 125-128
- 7 Wilhelmsen I. Brain-gut axis as an example of the bio-psycho-social model. *Gut* 2000; 47 Suppl 4: iv5-7
- 8 杨云生. 肠易激综合征神经免疫内分泌网络调控机制. *胃肠病学和肝病学杂志* 2002; 11: 320-322
- 9 董文珠, 邹多武, 李兆申, 许国铭, 邹晓平, 朱爱勇, 尹宁, 满晓华. 肠易激综合征患者内脏高敏感性的机制研究. *中华消化杂志* 2004; 24: 18-22
- 10 Blomhoff S, Spetalen S, Jacobsen MB, Vatn M, Malt UF. Intestinal reactivity to words with emotional content and brain information processing in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1160-1165
- 11 沈骏, 诸琦, 袁耀宇, 张仲伟, 陈克敏. 肠易激综合征患者脑部痛觉功能区域的变化. *胃肠病学和肝病学杂志* 2005; 14: 167-171
- 12 Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, Nomura T, Satake M, Endo Y, Shoji T, Karahashi K, Hongo M, Fukudo S. Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2004; 53: 958-964
- 13 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

- 14 Malcolm A, Phillips SF, Kellow JE, Cousins MJ. Direct clinical evidence for spinal hyperalgesia in a patient with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2427-2431
- 15 Wood JD. 肠神经系统在胃肠动力紊乱的病理形成中的作用. *中华消化杂志* 1997; 17: 8-10
- 16 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
- 17 Rossel P, Pedsen P, Niddam D. Cerebral response to rletric stimulation of colon and abdominal skin in health and patients with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1259-1262
- 18 王伟岸, 潘国宗, 钱家鸣. 精神因素对肠易激综合征患者内脏敏感性的影响. *中华医学杂志* 2002; 82: 308-311
- 19 王利华, 方秀才, 潘国宗, 温淑豪, 杨晓鸥. 肠道感染与应激对实验兔肠运动功能的影响. *胃肠病学和肝病学杂志* 2004; 13: 354-357
- 20 陈洪, 段丽萍, 朱元莉, 叶嗣懋, 杨燕琳. 肥大细胞、5-羟色胺与感染后肠运动功能紊乱发病关系的实验研究. *中华消化杂志* 2005; 25: 430-431
- 21 Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: po stal survey of patients. *Br Hed J* 1997; 314: 779-782
- 22 Drossman DA. The functional GI disorders and the Rome II process. In: Drossman DA et al, eds. The functional gasyrointestinal disorders, Second ed, USN: McLean, 2000: 1-29
- 23 Neal KR, Barker L, Spiller RC. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study. *Gut* 2002; 51: 410-413
- 24 孙燕, 柳锋霖, 宋耿青, 汪步海, 钱伟, 侯晓华. 急性和慢性束缚应激对大鼠内脏敏感性和神经内分泌的影响. *中华消化杂志* 2006; 26: 38-41
- 25 Monnikes H, Tebbe JJ, Hildebrandt M, Arck P, Osmanoglou E, Rose M, Klapp B, Wiedenmann B, Heymann-Monnikes I. Role of stress in functional gastrointestinal disorders. Evidence for stress-induced alterations in gastrointestinal motility and sensitivity. *Dig Dis* 2001; 19: 201-211
- 26 张志雄, 熊汉华, 侯晓华. 肠易激综合征患者心理评价. *胃肠病学和肝病学杂志* 2004; 13: 396-399
- 27 Murray CD, Flynn J, Ratcliffe L, Jacyna MR, Kamm MA, Emmanuel AV. Effect of acute physical and psychological stress on gut autonomic innervation in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 127: 1695-1703
- 28 张尚志, 付明明. 功能性胃肠病研究之我见. *胃肠病学和肝病学杂志* 2004; 13: 446-447
- 29 Crowell MD, Jones MP, Harris LA, Dineen TN, Schettler VA, Olden KW. Antidepressants in the treatment of irritable bowel syndrome and visceral pain syndromes. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5: 736-742
- 30 王敬东. 多虑平与硝苯地平治疗肠易综合征疗效比较. *中国全科医学* 2001; 4: 241-242
- 31 张尚志. 精神性胃肠病诊治问题探讨-附521例分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2001; 10: 140-144
- 32 张惠丽, 王葵平. 百忧解治疗肠易激综合征的临床研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2004; 13: 407-408

■同行评价

IBD是消化系的常见病多发病, 该病虽无很大危险, 但明显降低患者的生活质量. 而其发病机制尚未完全明确, 近年来对脑肠轴、脑-肠互动在IBS发病中的重要性引起人们的重视, 所以脑-肠互动的研究对阐明IBS的发病机制和防治有一定的意义. 该文观点比较明确, 条理性较强, 虽深度不够, 但可供同类研究者参考.

电编 张敏 编辑 王晓瑜