

文章编号: 1672-3384 (2004)-06-0011-05

## 肠易激综合征发病机制与诊治

【作者】 刘新光

北京大学第一医院 (北京 100034)

【中图分类号】 R574.4

【文献标识码】 B

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是与肠道动力学异常及内脏感觉异常有关的功能性胃肠疾病, 是指一组包括排便习惯改变 (腹泻或便秘)、粪便性状异常 (稀便、黏液便或硬结便)、腹痛及腹胀等临床表现的症候群, 持续存在或间歇发作, 并无器质性疾病 (形态学、细菌学及生化代谢等异常) 的证据。目前 IBS 仍被认为是功能性疾病, 许多研究已显示 IBS 患者具有胃肠动力学异常和内脏感觉异常的病理现象。尽管 IBS 不危及人的生命, 却对工作、生活产生不同程度的影响, 使人的生活质量下降, 占用了大量有限的医疗资源。

### 1 病因和发病机制

IBS 的病因和发病机制仍不清楚。发病可能与饮食、肠道感染及精神心理等因素有关, 是多因素综合作用的结果, 其中心理、社会、环境等因素在发病过程中起着极为重要的作用, 并受中枢神经、内分泌及免疫系统的制约。IBS 是在特殊基质基础上, 以神经系统、免疫系统和内分泌系统为中介, 以社会心理因素刺激为“扳机”的心身疾病。

#### 1.1 精神心理与 IBS

应激是机体对不良刺激或应激情景的心理、生理反应, 这种身心反应可能通过多种机制对机体产生影响。应激反应的神经生物学基础涉及神经、内分泌和免疫系统功能改变及其相互间反馈的影响。应激生活事件常可促使 IBS 症状的发生或加重, 而且 IBS 患者对生活应激事件的反应亦较正常人更为敏感、强烈且持久。常见的生活应激包括正性及负性生活事件, 特别是亲人之间的负性事件。IBS 患者中常见焦虑、抑郁及神经质等, 精神刺激因子可

首先作用于中枢神经系统, 通过垂体产生激素及神经肽, 影响机体器官 (胃肠) 的功能。

#### 1.2 饮食与 IBS

对进餐所产生的复杂反应存在明显差异, IBS 患者与食物不耐受关系明显, 食物的色、香、味等对大脑皮层的刺激都能诱发胃肠道反应, 使个体产生胃肠不适的食物, 常可引起胃肠运动的异常。

#### 1.3 感染与 IBS

有研究表明, 约 1/3 的 IBS 患者在其患病前曾有急性胃肠道感染史, 在病原体已被清除、黏膜炎症消退后, 发生 IBS 样症状, 称为感染后 IBS。

McKendrick 等对 38 例沙门氏菌肠炎患者随访一年发现, 其中 12 例患者虽然细菌已被清除, 但仍伴有肠功能紊乱症状。Keith 等对 544 例细菌性胃肠炎患者进行随访, 6 个月后仍有 40 例患者具有持续性排便习惯的改变, 最终 23 例患者发展为 IBS, 并显示年龄轻、病程长、女性病人发展为 IBS 的危险性较高。潘国宗教授在北京地区进行的流行病学调查表明, 痢疾是发生 IBS 的危险因素。动物实验亦表明, 肠道线虫感染的小鼠在线虫排出、肠黏膜炎症消失后, 仍存在肠神经及平滑肌功能紊乱。其机制可能由于肠道感染破坏肠黏膜上皮屏障功能, 使肠上皮通透性增高, 导致水、钠吸收减少而产生腹泻; 同时亦可使肠黏膜内肥大细胞增多, 肥大细胞活化表达增强, 影响胃肠动力及分泌功能。

#### 1.4 IBS 发病的病理生理学机制

1.4.1 胃肠动力学异常 结肠运动功能紊乱是 IBS 最显著的特征。IBS 患者结肠运动的高反应性是非

特异性的,多发生在精神心理应激、情绪波动、进食脂肪食物及餐后等。应激可影响胃肠运动,导致结肠平滑肌收缩性改变,引起结肠动力异常。IBS患者结肠运动指数明显高于正常人。结肠运动与结肠平滑肌的生物电(主要指慢波、高振幅收缩波和峰电位)活动紧密相关。以便秘或腹痛为主要症状的IBS患者,结肠慢波明显增加,节段性收缩运动加强,使肠内容物推进速度减慢,水分吸收过度而导致便秘,并且可产生腹痛。腹泻型IBS患者结肠高振幅收缩波明显增加,肠道运动时间缩短。一些研究表明IBS患者除了具有结肠动力异常外,还存在消化道其他部位的运动异常,如下食管括约肌压力降低、胃排空延迟、小肠通过时间缩短或延长、胆囊排空功能不良等,因此,IBS是一种全消化道的运动功能障碍性疾病。钙离子在平滑肌收缩运动中起着重要作用,细胞内钙稳态是维持平滑肌正常收缩与舒张运动的基础。北京大学第一医院动物实验研究证实,钙稳态失衡是IBS胃肠动力异常的病理生理学基础。当平滑肌细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度增高时,平滑肌收缩运动增强;若 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度降低,则平滑肌收缩运动减弱。平滑肌正常运动的调节可依靠钙离子与钾离子通道的协调作用,前者参与引起动作电位峰电位的形成,后者参与平台期动作电位和复极过程,同时亦参与静息电位的形成。

**1.4.2 胃肠感觉异常** 腹痛、腹胀及腹部不适是IBS患者常见的胃肠道症状,多与胃肠感觉异常有关。胃肠感觉信息由位于黏膜、肌层、浆膜及肠系膜的感受器所感知,通过迷走神经和交感神经传入大脑,同时亦受中枢下行系统的调节。器官水平受体敏感性和脊髓后角神经元兴奋性的增高、中枢对伤害信息整合过程的异常以及下行抗伤害通路活化的障碍,均可导致内脏敏感性增高。某些炎症和非炎症介质在脑-肠轴不同水平参与内脏敏感性的调节,其中,胃肠道、脊髓及脑广泛分布的5-羟色胺(5-HT)在内脏感觉的调节作用中起重要作用。5-HT可通过多种受体调节胃肠道功能,研究显示5-HT<sub>1A</sub>及5-HT<sub>3</sub>受体可介导5-HT对内脏

感觉的调节。近年来的研究表明5-HT<sub>4</sub>受体亦参与内脏感觉的调节。5-HT<sub>4</sub>受体主要分布于肠上皮细胞、嗜铬细胞、平滑肌间神经丛、运动神经元及内源性感觉神经元等。5-HT通过作用于肠道内源性初级感觉神经元的5-HT<sub>4</sub>受体引起降钙素基因相关肽(CGRP)的释放,触发中间神经元和运动神经元释放乙酰胆碱,调节平滑肌运动。肠上皮5-HT<sub>4</sub>受体还可介导分泌反应。近年研究显示5-HT<sub>4</sub>受体同样可影响内脏感觉,在伤害感觉受体致敏中可能发挥一定的作用。5-HT<sub>4</sub>受体被激动后可引起CGRP和P物质的释放,这两种物质在肠道疼痛感觉通路中起着重要作用。外周5-HT被认为是一种致痛物质,肠道5-HT<sub>4</sub>受体作为嗜铬细胞释放5-HT的自我调节受体,可影响5-HT在外周的水平。北京大学第一医院动物实验研究结果显示,束缚应激大鼠内脏敏感性与外周5-HT水平增高有关。

**1.4.3 脑-肠轴功能异常** 脑-肠轴信息传递与神经通路、免疫及内分泌机制有关,自主神经参与肠稳态的调节,介导中枢神经系统对肠运动及感觉的调节。自主神经活动还可刺激肠肥大细胞脱颗粒,通过多种化学物质(如组胺等)作用,致敏肠传入神经元和平滑肌细胞。IBS患者受到精神刺激可通过脑-肠轴启动感觉警报系统,导致患者肠运动反应异常及内脏感觉呈高敏感状态。

神经、体液及肽类激素对胃肠运动及感觉调控作用异常,导致肠平滑肌细胞生物电活动改变,可能是IBS病理生理学改变的重要因素。目前已证实存在于肠道及中枢的脑肠肽、神经传导递质对肠平滑肌运动具有调节作用,这些物质在IBS患者肠组织及血浆中的含量水平对IBS的发病有着很大的影响。肠道神经递质包括乙酰胆碱、儿茶酚胺、胆囊收缩素、生长抑素、阿片肽族、血管活性肠肽、胃动素及一氧化氮等。北京大学第一医院动物实验研究还证实,鸟苷素亦参与束缚应激大鼠结肠平滑肌运动的调节。

## 2 诊断标准

**2.1 IBS诊断目前缺乏理想金标准**

IBS 缺乏特异性的临床表现,与某些器质性肠道疾病的症状多有重叠,尚缺乏客观、可靠的病理学及生物化学等方面的诊断指标,由于个体的表现多有不同,给 IBS 诊断与治疗带来难度。IBS 可能具有几方面的病因,常与某些器质性病变(如炎症性肠病及癌症等)、功能性胃肠疾病(如功能性消化不良、功能性便秘、功能性腹泻等)及精神心理疾病共存,因此详细采集病史,确定引起“报警”症状及体征的原因,排除共存疾病等是十分重要的。目前,IBS 罗马 II 诊断标准是以临床症状学作为诊断的主要依据,具有较高的敏感性,可以指导 IBS 的诊断,是目前公认的 IBS 的国际诊断标准。

由于 IBS 在人群中发病率较高,因此,对该病的诊断可以主要依据症状学积分和排除器质性疾病,必要时可对患者进行相关的检查。检查方法的选择应该做到既不漏诊器质性疾病,又要尽可能减少不必要的临床辅助检查,以免增加患者的经济和精神负担。通常对青壮年、一般状况良好、具有典型 IBS 症状者,除以粪便常规检查作为必要的检查外,可先予治疗,并视治疗反应情况选择必要的辅助检查。对具有下列情况者则需考虑选择相关的实验室及辅助检查:①年龄>50 岁者;②具有大肠癌家族史者;③伴有“报警”症状及体征(包括发热、体重下降、黑粪或便血、贫血、腹部包块等)者。随诊有助于进一步明确诊断和发现隐匿的器质性疾病。

## 2.2 罗马 II 诊断标准

2.2.1 过去的 12 个月至少累计有 12 周(不必是连续的)腹部不适或腹痛,并伴有下列 3 项症状中的 2 项:①腹部不适或腹痛在排便后缓解;②腹部不适或腹痛伴排便次数的改变;③腹部不适或腹痛伴粪便性状的改变。

2.2.2 以下症状不为诊断所必备,但属 IBS 常见症状,症状多支持 IBS 的诊断:①排便频率异常(每天排便>3 次或每周排便<3 次);②粪便性状异常(块状、硬便、稀便或水样便);③粪便排出过程异常(费力、急迫感、排便不净感);④黏液

便;⑤胃肠胀气或腹部膨胀感。

2.2.3 缺乏可解释症状的形态学和生化异常。

## 3 治疗

目前尚没有发现哪一种药物或单一疗法对 IBS 患者完全有效,治疗应遵循个体化原则,采取综合措施,包括饮食治疗、药物治疗及心理行为治疗等。

### 3.1 心理治疗

鼓励并指导患者建立合理、规律的生活方式,向患者介绍有关胃肠道解剖及生理学知识,让患者了解有关 IBS 的病理生理学科普知识,使患者能够正确地认识自己所患疾病的良性本质,树立治疗信心。

认知治疗是一种短期心理治疗方法,是以建立 IBS 患者的正确认知为目标,通过认知教育纠正患者对所患疾病的曲解,以实现正确认知的重建,缓解或消除心理障碍及躯体症状。认知行为因素是联系其躯体和心理症状的桥梁,通过对 IBS 患者富有同情心的个体化健康教育,与病人进行交流,分析暴露其潜在的与 IBS 发病有关的心理机制,引导患者认识并放弃曲解认知,阻断心理因素与临床症状之间的恶性循环,以合理的认知替代不合理的认知,调整情绪与行为,从而改善临床症状,提高生活质量。

### 3.2 饮食

对于与食物不耐受关系明显的 IBS 患者,选择饮食是控制病情的有效方法。由于个体间对进餐产生的复杂反应存在差异,因此,应建议患者对饮食种类进行认真评估,尽量避免食用使自己产生胃肠不适的食物。以往多建议增加饮食中纤维素含量,经复习文献发现此建议难以实现其治疗作用,应依据个体对食物的反应情况,调整纤维素的摄入。

### 3.3 药物治疗

IBS 患者的临床表现个体差异较大,可表现为以腹泻、便秘、腹泻与便秘交替为主的临床症状,此外还常有腹痛、腹胀等症状。在治疗上应该充分认识到,目前仍然没有一种药物能对所有 IBS 患者均能有显著疗效,故选择药物应尽量依据个体化的原则,因人而异,对症处理。治疗药物主要包括调

节肠道运动功能,纠正内脏感觉异常及提高痛阈和改善精神情感等药物。

3.3.1 调节肠道运动的药物 ①胃肠平滑肌选择性钙离子通道阻滞剂 a.匹维溴胺 (Pinaverium bromide):是一种具有强肌亲合性和弱神经亲合性的四价氮大分子化合物,可与肠平滑肌细胞表面L通道的双氢吡啶位点结合,有效阻断 $\text{Ca}^{2+}$ 内流,发挥对平滑肌的松弛作用,抑制胃-结肠反射,纠正胃肠运动异常。临床上亦证实匹维溴胺可抑制进餐后肠平滑肌运动的高反应性,适用于腹泻型和便秘型IBS患者的治疗,对腹痛的缓解亦具有一定疗效。b.奥替溴胺 (Otilonium bromide, 斯巴敏 Spamomen):为四价氮化合物,具有类似钙离子通道阻滞剂的作用机制,能选择性作用于远段胃肠道,调节肠道平滑肌细胞外与细胞内钙池之间 $\text{Ca}^{2+}$ 流动,缓解腹痛、腹胀,提高痛阈,改善排便紊乱。每次40mg,每日3次口服。

②离子通道调节剂 曲美布汀 (Trimebutine maleate, 舒丽启能):IBS病人结肠平滑肌细胞兴奋性不同,导致临床症状的多样化,此类药物可直接作用于细胞膜的 $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 等离子通道,调节肠平滑肌运动功能。曲美布汀抑制和兴奋平滑肌运动的双重作用与平滑肌机械运动水平、平滑肌细胞生物电活动及药物浓度有关,适用于便秘型及腹泻型IBS患者的治疗,每次20mg,每日3次口服。

③5-HT<sub>4</sub>受体激动剂 a.西沙必利 (Cisapride, 普瑞博思, Prepulsid):为胍啶苯甲醇胺衍生物,通过选择性地作用于肠5-HT<sub>4</sub>受体,促进肠肌间神经丛节后胆碱能神经释放乙酰胆碱而发挥促动力作用。西沙必利作为5-HT<sub>4</sub>受体激动剂,具有全胃肠道促动力作用,可加快便秘型IBS患者的肠道转运速度,改善便秘症状。西沙必利每次5~10mg,每日3~4次,饭前15~30min口服。b.替加色罗 (Tegaserod, 泽马可, Zelmec: 作用于5-HT<sub>4</sub>受体,属氨基胍吡啶类化合物,是选择性5-HT<sub>4</sub>受体部分激动剂。研究表明该药对胃肠动力及内脏感

觉敏感性均具有调节作用。替加色罗通过增进、调节胃肠动力及调节内脏感觉敏感性,可有效地缓解IBS患者的临床症状。c.普卡必利 (Prucalopride):为另一种选择性5-HT<sub>4</sub>受体激动剂,可显著缩短正常志愿者的结肠转运时间,几乎不影响胃和小肠的转运,不影响内脏感觉,有望用于便秘型IBS患者的治疗。

④通便剂 对以便秘为主要表现的IBS患者提倡应用膨胀性或渗透性泻剂。车前草、果胶、燕麦麸等可溶性纤维素有助于保持粪便中的水分;植物性纤维素、木质素等不可溶性纤维素可增加排便量。此类药物包括卵叶车前草 (Ispaghula, 舒立通, Agiolax)、欧车前亲水胶 (康赐尔)等。此外,亦可应用聚乙二醇 (福松, Forlax)、乳果糖 (杜秘克)等。慎用刺激性泻剂。

⑤止泻剂 洛哌丁胺 (loperamide, 易蒙停):可作用于肠壁阿片肽受体,阻止乙酰胆碱和前列腺素释放,抑制肠蠕动,延长肠内容物的停留时间,缓解腹泻、里急后重感等。对排便次数多而难以控制者,每次2mg,排便后口服,每日不超过8mg。亦可选用地芬诺酯 (复方苯乙哌啶)。

3.3.2 纠正内脏感觉异常的药物治疗 反复发作的腹痛是IBS患者最常见的症状,研究表明IBS患者对结肠扩张刺激的痛觉阈值低于正常人,普遍存在对肠道刺激过度敏感,临床上可选择相关药物纠正其内脏感觉障碍。①5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂:5-HT<sub>3</sub>受体存在于肠神经元,通过释放5-HT增加神经介导运动、黏膜分泌和刺激内脏痛觉。因此,对IBS患者,尤其内脏痛觉阈下降而伴腹痛者,可试用5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂,如阿洛司琼 (Alosetron)、恩丹西酮 (Ondansetron)及格拉司琼 (Granisetron)等。②5-HT<sub>4</sub>受体激动剂:研究发现替加色罗选择性作用于5-HT<sub>4</sub>受体,具有促动力和降低内脏感觉敏感性的双重作用。已有临床试验证实,替加色罗可改善便秘型IBS患者的腹痛、腹胀和腹部不适等症状,适用于伴有明显腹痛症状的便秘型IBS患者。③生长抑素及其类似物:生长抑素

(Samatost-atin) 及其类似物奥曲肽 (Octreotide) 具有缓解躯体和内脏疼痛的作用, 但对 IBS 的治疗作用尚待进一步的研究。有研究表明奥曲肽可增强结肠感觉阈值, 改善不适和疼痛, 其机制可能是通过作用于外周神经、中枢或肠黏膜中相关受体来完成的。④阿片肽受体激动剂:  $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$  阿片肽受体激动剂均具有缓解内脏痛觉的作用, 其中  $\kappa$  受体激动剂非多托泰 (Fedotozine) 无吗啡样中枢作用, 不影响胃肠运动, 是肠道感觉过敏而胃肠运动正常的 IBS 患者较为理想的治疗药物。

**3.3.3 改善中枢情感的药物** IBS 患者常伴有精神、心理障碍, 处于抑郁焦虑状态, 某些正性或负性生活事件均可导致患者精神情感等方面的改变。IBS 患者对外界刺激的反应较正常人更为敏感、强烈和持久, 与其临床表现关系密切。因此, 对 IBS 患者的治疗应包括抗抑郁焦虑治疗。①抗抑郁药: 对伴有精神抑郁症状的 IBS 患者应考虑试用小剂量抗抑郁药物治疗, 以帮助改善肠道症状。此类药物有阿米替林 (Amitriptyline)、氟西汀 (Fluoxetine)、帕罗西汀 (Paroxetine) 等。②抗焦虑药: 对伴有严重精神焦虑症状的 IBS 患者, 在治疗中可考虑配合抗焦虑药联合治疗, 如安定等。

**3.3.4 其他** ①胆囊收缩素 (CCK) 拮抗剂: Loxiglumide 作为 CCK 拮抗剂可选择性作用于消化器官, 延长肠内容物通过时间。Loxiglumide 与其右旋异构体 (Dexloxiglumide) 的未来研究将重点放在降低内脏痛觉敏感性方面。②利普安: 利普安 (Leuprolide) 为促性腺激素释放激素的九肽类似物, 通过中枢神经系统或肠道神经系统的作用影响胃肠动力。作用类似西沙比利, 有助于乙酰胆碱的释放, 临床上用于月经周期出现的 IBS 症状或症状加重的女性患者。③胃肠微生态制剂: a. 活菌制剂: 如培菲康、整肠生、丽珠肠乐等; b. 益生元: 如乳果糖 (杜秘克)。

## 【参考文献】

[1] Wingate D, Hongo M, Kellow J, et al. Working party report.

Disorders of gastrointestinal motility: Towards a new classification. J of Gastroenterology and Hepatology, 2002, 17 (Suppl.): S1 ~ S14

- [2] 中华医学会消化病学分会. 肠易激综合征诊治共识意见. 肠易激综合征研究进展. 2003, 126~130
- [3] American Gastroenterology Association medical position statement: irritable bowel syndrome. Gastroenterology, 2002, 123 (6): 2105 ~ 2107
- [4] Drossman DA, Camillei M, Mayer EA, et al. AGA technical review on irritable bowel syndrome. Gastroenterology, 2002, 123 (6): 2108 ~ 2131
- [5] Akehurst R, Kaltenthaler E. Treatment of irritable bowel syndrome: a review of randomized controlled trials. Gut, 2001, 48 (2): 272 ~ 282
- [6] Coelho AM, Rovira P, Fioramonti J, et al. Antinociceptive properties of HTF 919 (tegaserod), a 5-HT<sub>4</sub> receptor partial agonist, on colorectal distension in rats. Gastroenterology, 2000, 118: A835
- [7] Schikowski A, Thewissen M, Mathis C, et al. Serotonin type-4 receptors modulate the sensitivity of intramural mechanoreceptive afferents of the cat rectum. Neurogastroenterol Motil, 2002, 14: 221 ~ 227
- [8] Wagstaff AJ, Frampton JE, Croom KF, et al. Tegaserod a review of its use in the management of irritable bowel syndrome with constipation in women. Drugs, 2003, 63 (11): 1101 ~ 1120
- [9] Dunger-Baldauf C, Rueegg PC, Lefkowitz M. Is relief from abdominal discomfort/pain in tegaserod treated IBS-C patients due to an increased frequency of bowel movements? Am J Gastroenterol, 2002, 97 (9 suppl.): S275
- [10] Grundy D. Towards a reduction of rectal pain? Neurogastroenterol Mot, 2002, 14: 217 ~ 219
- [11] Poen AC, Felt-Bersma RJ, Van-Dongen PA, et al. Effect of prucalopride, a new enterokinetic agent, on gastrointestinal transit and anorectal function in healthy volunteers. Aliment Pharmacol Ther, 1999, 13 (11): 1493 ~ 1497
- [12] 李俊霞, 刘新光, 谢鹏雁, 等. 钙离子在大鼠结肠平滑肌转运调节机制作用的研究. 中华内科杂志, 2000, 39: 588 ~ 591
- [13] 戴芸, 刘新光, 谢鹏雁, 等. 钙稳态失衡在致结肠平滑肌收缩改变中的作用. 中华内科杂志, 2003, 42: 615 ~ 617
- [14] 李俊霞, 刘新光, 谢鹏雁, 等. 马来酸曲美布汀对束缚应激大鼠离体结肠平滑肌张力的调节作用机制. 中华消化杂志, 2003, 23: 655~658