

· 学术探讨 ·

从转化医学的理念谈便秘的诊治

黄忠诚 苏 冀

摘要 便秘的诊治相对滞后,临床疗效不满意,其病因、发病机制和不同类型便秘特有的分子机制亟待阐明,亟需新的用于诊断的生物标志分子和治疗靶点。面对当前便秘诊治中的问题,要用转化医学理念打破现有的思维禁锢,用新的思维方法寻找便秘新的研究方法和诊治途径,提高便秘的诊治水平。

关键词 便秘;转化医学;诊断;治疗

On Diagnosis and Treatment of Constipation from Translational Medicine HUANG Zhong-cheng and SU Ji Department of Colorectal and Anal Surgery, People's Hospital of Hunan Province; Diagnosis and Treatment Center for Proctorectal Disease, Changsha (410003)

ABSTRACT Clinical diagnosis and treatment of constipation lags behind relatively with unsatisfactory efficacy. Pathogeneses and molecular mechanisms for different types of constipation are waiting to be further clarified. New biomarkers and therapeutic targets for clinical diagnosis of constipation are so urgent. As for current problems in diagnosis and treatment of constipation, it is necessary to use the concept of translational medicine to break existing imprisonment of thinking, and find out new thinking ways of research methods, diagnosis and treatment approaches, thereby improving diagnosis and treatment levels.

KEYWORDS constipation; translational medicine; diagnosis; treatment

转化医学致力于弥补基础研究与临床应用之间的鸿沟,其核心是推动实验室研究与临床研究双向转化即“bench to bedside and bedside to bench”的B2B模式。虽然便秘基础研究和临床诊治方面投入了大量的人力和物力,但最终治疗的效果不太满意。随着饮食结构的改变^[1]、精神心理、社会等多种因素的影响,我国便秘患病率呈逐渐上升趋势,儿童、青壮年和老年均会发生便秘^[2]。便秘已经严重影响人们的生活质量,其诊治也成为临床十分棘手的问题。因此,便秘的基础研究如何摆脱目前研究的方向、改变以往研究的固有模式,使临床诊疗效果受益于其基础研究,成为医学界研究热点问题之一。

1 便秘的诊治现状与转化医学

根据胃肠道功能性改变将便秘分为结肠慢传输型便秘(colon slow transit constipation, CSTC)、出口梗阻型便秘(outlet obstructive constipation,

OOC)及混合性便秘。罗马Ⅲ的便秘诊治标准将出口梗阻型便秘命名为排便困难型便秘^[3]。便秘由于其机制复杂、影响因素较多、临床症状个体差异大、患者又缺乏客观体征,导致其病因学诊断和影响因素的准确评估极其困难,针对病因的准确治疗难以实现,同时治疗效果不满意。目前面临困惑的问题是:(1)便秘种类多,往往患者同时存在多种类型,不能对其准确的分类和诊断;(2)手术方法种类繁多,缺乏标准化;(3)便秘的研究不够深入;(4)便秘的外科治疗观点也未受到大多数医院的重视和理解;(5)中医药治疗便秘虽有其临床疗效,但缺乏客观、科学的评价方法及标准;(6)我国便秘的流行病学调查研究较为欠缺。总之,目前部分患者出现就医难的情况。便秘涉及的器官和系统可能比人们知道的还要多。以最具共识意见的慢传输性便秘为例,其发生机制及手术后复发机制均不清楚,对排便困难型便秘的了解更少。首先,导致排便困难型(出口梗阻型)便秘的确切病因并不明确,其症状难以用一种异常解释,提示对其了解还远远不够;其次,这一组症候群中部分疾病可能是互相关联的,如1例患者可能出现两个以上的症状,其发生机制可能具有某种共同的诱因。还有一些症状可能不属于单独的疾病,而只是患者系统异常的一部分表现。近

基金项目:湖南省科技厅基金资助项目(No. 2013SK3192)

作者单位:湖南省人民医院结直肠肛门外科 湖南省肛肠疾病诊疗中心(长沙 410003)

通讯作者:黄忠诚, Tel: 15974220369, E-mail: huangzc369@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 09. 1125

年来,盆底外科的概念部分拓展了大家的视野^[4],这一理论提出前盆(膀胱、尿道)、中盆(子宫、阴道)和后盆(直肠肛门)的概念。从理论上讲,排便困难型便秘的很多疾患都与盆腔功能异常有关,甚至全身性因素、生活习惯、心理状态有关,因此,用更开阔的视野进行更深入的研究,才能逐步增加对便秘的认识。

目前便秘的治疗包括:药物治疗、心理治疗、生物反馈治疗、外科手术治疗及中医药治疗等,总体而言,属于对症治疗。手术只是便秘治疗全过程中的一个环节。从另一个角度讲,便秘的治疗应该吸收癌症治疗的多学科诊疗模式,把手术作为便秘系统治疗的一个有机组成部分。近十余年来,便秘外科治疗一直在争议中前行,外科医生取得了很多成功,也品味了失败。新方法和新器械的发展很快,外科介入便秘治疗的程度也明显加大,这无疑提高了外科医师对便秘治疗的关注度,也提高了便秘治疗能力,但同时也出现了一些“过度诊断和过度治疗”的现象,这种现象值得诊治医师重视。

出口梗阻型便秘手术方式众多,治疗效果不满意,仅靠现有认识还不能解释病因,如直肠前突出口梗阻性便秘患者而造影显示直肠通畅,肛门排气排便的压力很大,前突直肠能阻挡肛门排气排便。慢传输型便秘的治疗自 1908 年起,就有采用结肠切除或全结肠切除治疗便秘的文献报道。1984 年后,结肠切除术治疗便秘的适应症开始限于确诊为慢传输便秘的患者,术式的应用在 20 世纪 90 年代初期达到顶峰。但 21 世纪以后,国内外有研究发现,该术式的远期疗效并不理想。近年来,同时纠正结肠慢传输和出口梗阻的混合型便秘病理生理紊乱的创新型手术—“金陵手术”,长期效果满意^[5],笔者认为其远期疗效还有待进一步观察。笔者在多年便秘临床治疗中发现慢传输型便秘和成人巨结肠均以便秘为主要临床表现,两者往往合并存在,因此,在慢传输型便秘的诊治过程中应警惕同时存在成人巨结肠的可能。近年来就诊患者中均存在不同程度漏诊或误诊,有多例患者以反复便秘在数年间至国内多家大医院就诊检查,均诊断为慢传输型便秘及肠道运动功能紊乱,并给予相应治疗,效果不佳。笔者对于 32 例便秘合并成人巨结肠患者进行手术治疗,行巨结肠切除、结肠部分切除、结肠侧侧吻合术 7 例;巨结肠切除、结肠次全切除、结肠直肠下端改良 Duhamel 吻合术 16 例;结肠全切除、回肠储袋 J-Pouch 与直肠下端改良 Duhamel 吻合术 9 例。术后 18 例患者排便功能为优,9 例为良,5 例为一般^[6]。因此,临床诊治上,应充分考虑两种疾病的特点,避免延误诊治。手术切除的范围除应当考虑到巨结肠因素

外,还需要考虑到结肠慢传输因素的影响,但是过多的结肠切除后对机体有哪些影响有待进一步临床观察。因此,当外科医师准备行确定性手术时,一定要对“未知”心存敬畏,要认识到目前医学对便秘认识的局限性,应谨慎选择手术方式,严谨评估和衡量手术可能带来的收益和危害,谨慎地带领患者走向康复之路。

2 转化医学与便秘诊治

面对当前便秘诊治中的问题,需要开放思维,寻找新的研究和治疗途径,转化医学理念无疑为人们带来了新的思维方法。首先需要打破思维的禁锢,提出临床上的问题:如便秘的分类;慢传输便秘的病因;单纯的子宫或膀胱压迫是否能明显影响直肠,导致出口梗阻型便秘。在便秘的治疗中转化医学的思想需要贯穿始终。转化医学的“B2B 转化模式”本身就蕴含着“循环转化”的深刻意念,需要从基础研究方面前沿中提炼关键技术,应用系统生物学理论和方法建立预测模型通过不断地修正前期工作,完善研究内容,实现科研成果的应用转化,用于便秘的诊治。

泌尿学科的进展提示:骶神经刺激可能会成为将来的治疗提供新的思路。试验表明,骶神经刺激使左 1/3 横结肠、降结肠和直肠肛管的神经纤维被刺激,导致直肠收缩和一些患者排便,缩短了排便时间;改善乙状结肠蠕动,减少便秘的发生;导致盆底及括约肌力量增强,纠正盆底的不恰当松弛^[7]。可以设想对便秘患者骶神经孔植入电刺激器治疗,短期经皮刺激及永久植入电极刺激治疗。有研究表明经皮穴位电刺激(Han's acupoint nerve stimulation, HANS)治疗慢传输型便秘安全有效,能有效缩短结肠通过时间^[8]。HANS 治疗缩短结肠传输时间的机制可能是穴位电刺激主要是通过胆碱能通路传导,胃肠壁内乙酰胆碱酯酶产物增多,胃肠壁内胆碱能兴奋性升高,直接作用平滑肌,促进肠蠕动,加快粪便的推进速度,逐渐建立了自然排便功能,建立良好的排便反射,可使支配结肠的大脑神经系统活动恢复,促进结肠传输。

肠道的活动与心肌运动一样,它也是由肠道生物电活动来控制的。不同部位的肠道有其各自固有的慢波频率,又被称为基本电节律,胃肠道的节律性收缩、收缩扩布的方向及速度均取决于慢波的节律,控制慢波即可达到纠正异常胃肠电活动,调控胃肠道动力的目的。设想:如果先在腹腔镜下行浆肌层活检明确无节神经细胞段和有神经结细胞段,根据结肠运输试验确定慢传输病变肠管后,在肠道起搏点置入肠道起搏器,犹如心脏起搏器一样,驱动肠道平滑肌收缩,使紊乱的节律得到调整,恢复正常。从而使得原来肠道蠕

动节律紊乱所致的包括便秘在内的一系列临床症状得以调整。

结肠动力异常是便秘临床上常见的症状。腔内测压术是临床研究结肠收缩活动的最直接的方法。然而,由于测压管很难到达右半结肠,目前的测压研究大都局限于左半结肠和直乙结肠^[9]。而胶囊式系统在消化道质性和功能性疾病诊查方面取得飞速发展^[10],可以使用采集肠道内压力、温度、pH 值的智能胶囊,在正常生理条件下对全结肠动力进行无创检测研究。

事实上在便秘的诊治中转化医学一直在进行,长期在实践。因为,便秘的基础研究,离不开实践的需要和验证,便秘临床的发展亦离不开基础研究的进步。便秘的诊治医学每一项重大的进展,都离不开“转化”。可以看出先进的技术以及概念的顺利实施必须运用转化医学思维,在整合多学科的基础上,把交叉及边缘优势发挥出来,形成 B2B 的最佳运作模式。

3 转化医学探索便秘特征性生物标志物

寻找便秘发生发展的生物标志物,为便秘的诊断、治疗及预后判断提供依据一直是临床工作者努力的方向。近年研究表明,胃肠壁内 Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)作为胃肠运动自主节律性的起搏细胞和兴奋传导细胞,具有产生电慢波、参与调节胃肠道平滑肌运动的功能。研究表明,慢传输便秘纵肌层、肌间丛、环肌层及黏膜下环肌层表面各区域 ICC 均减少^[11]。He CL 等^[12]发现慢传输患者乙状结肠全层 ICC 的体积减少,结肠环形肌层的神经结构也减少,提示 ICC 的数量和体积减少可能在 STC 的病理生理中起重要作用。同时 ICC 在先天性巨结肠不同肠段的分布不同,狭窄段在数量和形态上均与扩张段有差异。在狭窄段,肠神经节细胞缺如,ICC 的连续网络结构破坏,偶见残存的 ICC,突起变短、变钝^[13]。佐证了临床上慢传输便秘合并巨结肠的存在。有研究发现,c-kit 与其配体干细胞因子所启动的信号途径对 ICC 的发生、发育及表型维持至关重要^[14]。从 SCF/c-kit 信号途径入手来干预 ICC 的发生发育并恢复其正常表型及功能将为便秘的治疗提供新思路,但同时也看到新药研发过程极其复杂。从试验到上市要经历漫长过程,因此迫切需要新的药物研发商业模式。具有转化医学思维的特定研究者能够起到桥梁作用并加快这一进程,其不仅能够解读药物作用机制,还能运用并解释基因组学、蛋白质组学信息和所涉及表型的相关新生物标记物,运用生物信息学知识收集并整合药物反应的临床前和临床资料。

4 从转化医学角度看中医药治疗便秘

随着现代神经胃肠病学的发展,中医药治疗便秘的基础研究取得了较大的进展。研究表明:(1)针灸疗法对治疗功能性便秘具有其独特的一面。孙建华等^[15]发现针刺天枢穴后,ICC 细胞着色、形态及网络结构的完整性均接近于正常,提示电针天枢穴有改善结肠 ICC 病理改变的作用;(2)很多中药都具有释放肠神经递质的作用,从而恢复肠神经系统正常功能的完整性和协调性,能顺应功能性便秘的发病机制和防治原则。如益气养血温阳方(主要由白术、黄芪、当归、肉苁蓉等组成)能显著增加结肠 P 物质(substance P, SP)的表达,增强平滑肌收缩,促进胃肠运动,改善便秘症状^[16]。中医药治疗便秘的方法多种多样,在治疗便秘方面具有一定的优势,不仅能解除便秘,同时调整胃肠功能的紊乱,改善患者的体质状况,这些是单纯使用西医药所难以达到目的。转化医学的思维方法再次找到了发掘中医药治疗便秘的金钥匙。应用中医整体观念,结合临床,鉴现代科研技术和成果,用现代病理生理机制去揭示便秘的中医证的实质,为中医辨证论治提供依据;同时,在现代药理学的基础上去进行中药有效成分的研究,筛选出更为安全、有效的方药,以期更好地指导临床与药品研发,为患者带来更多收益。

在生物与基础医学相关领域高速发展的今天,便秘的诊治相对滞后,便秘的发病机制和不同类型便秘特有的分子机制亟待阐明,临床亟需新的用于诊断的生物标志分子和治疗靶点。相信转化医学理念的便秘研究成果有望在更高的层次成为便秘诊治应用的新切入点。

参 考 文 献

- [1] 阚志超,姚宏昌,龙治平,等. 天津市成年人慢性便秘调查及相关因素分析[J]. 中华消化杂志, 2004, 24(10): 612-614.
- [2] Rossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process[J]. Gastroenterology, 2006, 1(30): 1377-1390.
- [3] 柯美云,方秀才主译. 罗马 III 功能性胃肠疾病[M]. 北京:科学技术出版社, 2008: 457.
- [4] Rao SS, Kinkade KL, Schulze KS, et al. Biofeedback therapy for dyssynergic constipation - a randomized controlled trial[J]. Gastroenterology, 2005, 128(5): 515-516.
- [5] 姜军,冯啸波,丁威威,等. 金陵术治疗顽固性混合便秘的疗效与长期随访结果[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14(12): 925-929.

- [6] 黄忠诚,刘祺,李树根,等. 慢传输型便秘合并成人巨结肠 32 例临床诊治[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14(12): 941-943.
- [7] 侯翔宇,王维林. 骶神经刺激治疗神经原性排便功能障碍的进展[J]. 中国临床康复, 2004, 8(26): 5650-5651.
- [8] 段建华. 经皮穴位电刺激治疗慢传输型功能性便秘的疗效及对结肠传输功能的影响[J]. 浙江实用医学, 2012, 17(3): 165-167.
- [9] Scott SM. Manometric techniques for the evaluation of colonic motor activity: current status[J]. Neurogastroenterol Motil, 2003, 15(5): 483.
- [10] Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, et al. Wireless capsule endoscopy [J]. Nature, 2000, 405(6785): 417.
- [11] 童卫东,刘宝,张连阳,等. 慢传输性便秘乙状结肠 Cajal 间质细胞分布的免疫组化观察[J]. 大肠肛门病外科杂志, 2005, 11(1): 9-12.
- [12] He CL, Burgart L, Wang L, et al. Decreased interstitial cell of Cajal volume in patients with slow transit constipation[J]. Gastroenterology, 2000, 118(1): 14221.
- [13] 侯豫,杨焯,赵新,等. Cajal 间质细胞在先天性巨结肠不同肠段的分布[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(7): 508-510.
- [14] 贾后军,童卫东,刘宝华. 胃肠道 Cajal 间质细胞与干细胞因子/c-kit 信号途径关系[J]. 医学研究生学报, 2010, 23(2): 192-195.
- [15] 孙建华,郭慧,陈璐,等. 电针天枢穴对慢传输型便秘大鼠结肠平滑肌结构及 Cajal 间质细胞的影响[J]. 针刺研究, 2011, 36(3): 171-175.
- [16] 罗佳佳. 塞因塞用法对模型大鼠结肠 P 物质、Cajal 间质细胞的影响及对老年功能性便秘的临床观察[D]. 成都:成都中医药大学, 2012: 38-41.

(收稿:2014-09-17 修回:2015-07-09)

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2016 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖;2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”,列入中国期刊方阵;2003—2012 年连续 10 年被评为“百种中国杰出学术期刊”;3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助;4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助;4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”;2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目。并被多种国内外知名检索系统收录,如:中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国医学索引(MEDLINE)、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等;为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,被编入《中文核心期刊要目总览》,每年影响因子及总被引频次在中医药类期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本,月刊,128 页;铜版纸印刷,彩色插图。国内定价:25.00 元/期。全年定价:300.00 元。国际标准刊号:ISSN 1003-5370,国内统一刊号:CN 11-2787/R,国内邮发代号:2-52,国外代号:M640。国内外公开发售,在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京市海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827, 62876547, 62876548;传真:010-62874291;E-mail: cjm@cjm.cn;网址: <http://www.cjm.cn>。