

· 思路与方法学 ·

基于脑肠轴对肝郁脾虚证功能性消化不良的研究思路

刘俊宏 汪龙德

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)属典型的身心疾病,心理—社会因素对发病起着重要作用,生理、情志、社会和各种生物因素的相互作用,共同参与了 FD 的发生。FD 具有慢性持续性上腹痛、不适、腹胀、嗝气、早饱、厌食、恶心、呕吐、烧心等症状,病程超过 12 周而未发现器质性疾病的一组临床综合征^[1]。FD 也是临床上常见的功能性胃肠疾病和消化内科多发病,欧美流行病学调查显示,普通人群中消化不良症状者占 19%~41%,而我国发病率约为 20%~30%^[2]。FD 具有反复发作的特点,不仅严重影响着患者的正常生活质量,降低学习工作效率,而且大量消耗了的医药资源,倍受医疗及科研工作者的关注。

FD 的发病机制较为复杂,与多种因素有关,包括胃的排空延缓、进食后胃容受性扩张不良、胃对容量扩张感觉的过敏、十二指肠对脂质和酸敏感性改变、胃十二指肠运动协调的失常、精神及遗传因素等^[3]。近年来发现与 Hpylori 感染^[4]、特定基因型的改变与遗传易感性^[5]、胃肠激素的异常^[6]等相关。FD 与精神障碍的共病率达 42%~61%,精神心理因素与 FD 相互作用的机制与脑—肠轴的调节障碍有关,主要包括中枢神经系统刺激—处理过程的异常和脑—肠肽的异常。脑影像学研究发现 FD 患者内脏高敏感与中枢内脏感觉处理功能异常有关,胃肠道疼痛刺激可引起脑部扣带回前部、岛叶、眶侧额叶皮质、背侧丘脑、杏仁核等区域异常激活。中枢 5-羟色胺能抗抑郁药物对 FD 具有一定疗效,而西药一般从单一角度出发利用,临床疗效欠佳。临床常用促胃肠动力药、微生态制剂、抑酸剂、抗焦虑或抗抑郁药、小剂量红霉素、仪器治疗胃起搏仪治疗、心理疗法等^[7]。胃动力药多潘立酮是临床最为常用的药物,但是其对心脏病患者(心律失常)或低钾血症以及接受化疗的肿瘤

患者,有可能加重心律失常;且该药经肝、肾脏代谢,严重肝、肾功能不全者不宜长期使用^[8],因此在临床应用受到了限制。

FD 属中医学“胃脘痛”、“胃痞”范畴,中医学认为本病主要因情志变化、饮食不节及气候变化等因素致肝胃不和、肝郁脾虚是其主要病机。疏肝健脾法治疗功能性消化不良,已成为中医学病证研究领域的主要证型。而药理学研究进一步证实理气药、芳香化湿药、活血化瘀药等均对胃肠动力有不同程度调节作用^[9]。再者 FD 患者大多平素体质较为虚弱,消化吸收功能较差,且神经—内分泌调节失衡,表现为感受性及情绪兴奋性过强,而且不易恢复,这与中医“肝郁脾虚”证候相吻合。

1 疏肝健脾法治疗 FD 的研究

中医学认为,病位在胃,涉及肝脾,病机主要为肝郁脾虚^[10]。李文菊等^[11]将 117 例功能性消化不良患者分为西医治疗对照组及自拟疏肝健脾汤治疗组,疗程均为 3 周。结果显示疏肝健脾汤治疗组疗效明显优于西医治疗组;治疗后两组证候量化积分与治疗前比较,差异均有统计学意义。王文红^[12]用中药疏肝健脾和胃汤治疗肝郁脾虚型功能性消化不良,结果治疗组总有效率为 92%;对照组总有效率仅为 72%,治疗组疗效明显优于对照组。

尽管中医药治疗 FD 疗效较为确切,但是其发挥的效应属“多因微效”^[13],是多个弱效应的整合作用的连锁反应。事实上,中药的每种作用并非孤立存在,而往往是在一种启动因素作用的影响下,多种机制相互协同而发挥“合力”作用,而这种启动因素往往称其为“扳机样”作用。

2 基于脑肠轴的脑肠肽研究

脑肠肽不仅通过体液途径或作为肠道神经系统递质在外周对胃肠运动功能进行调节,还可在中枢中通过影响迷走神经环路水平发挥作用^[14]。瘦素(leptin)是新发现的脑肠肽类物质,是由下丘脑和黏膜主细胞分泌,其功能是通过控制摄食抑制胃排空;最近研究表明瘦素是启动消化期胃运动的激素物质^[15];促生

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81360540)

作者单位:甘肃中医药大学附属医院脾胃病科(兰州 730020)

通讯作者:汪龙德, Tel: 0931 - 8635100, E-mail: wwlldd666@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 06. 0755

长素是新发现的另外一种脑肠肽,由下丘脑与胃黏膜合成与分泌;对于胃排空障碍的患者,发现其体内总的激素水平或促生长素的水平明显下降^[16];促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)是一种下丘脑的神经肽,Zhang H 等^[17]研究显示,香精油可以通过促进 CRH 的释放激活迷走神经通路,进而延缓胃的排空。降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)在肠神经系统的内源性神经元和外源性传入神经外周末梢均有发现;静脉应用 CGRP 能产生类似与伤害性扩张诱发胃痛觉过敏,CGRP 的拮抗剂能逆转伤害性扩张或 CGRP 对胃痛觉的过敏诱导作用^[18]。邵颖铤等^[19],杨春敏等^[20]的研究表明,治疗功能性消化不良,在电起搏治疗的情况下,血浆瘦素、胃动素、降钙素基因相关肽浓度均与其对照组有明显的差异。FD 肝郁脾虚证是在社会心理因素和生物因素复合作用下形成的,引起脑肠轴功能失调的一系列综合连锁反应。因此,基于探讨肝郁脾虚证脑肠轴脑肠肽分泌情况,将多肽组学引入 FD 发生机理研究具有其充分的理论基础,是研究中医证候学探讨肝郁脾虚证机理及药物干预的一个新切入点及思路。

3 多肽组学及其在肝郁脾虚证 FD 研究中的应用和意义

进来,随着蛋白质组学和质谱技术的飞速发展,越来越多的研究者开始关注多肽组学,随之形成以蛋白质组学为基础的多肽组学^[21]。多肽组学的重要贡献之一是建立血清多肽图。血清多肽图是指通过生物质谱快速分析血清中“多肽组”精确质量数所得到的谱图。谱图中以精确质量数标识的“多肽组”可进一步通过串联质谱分析获得更多的多肽序列,从而鉴定前体蛋白质与其生物来源。血清多肽图誉为“全新健康指纹谱库”新的技术,国内外正在投入大量物力、人力进行研究及应用^[21,22]。

多肽组学(peptidomics)从机体、组织及细胞等不同层次“整体”肽类物质的活动角度来阐明与揭示证候形成与发展的基本规律,其理论与技术特点,体现了系统—整体—动态性的核心思想,这与传统中医学的“整体观”和“辨证观”等理论体系有着非常惊人的相似之处,而这种研究思路与中医学整体观和中药多靶点整合调节的特点不谋而合,具有中医学特色^[23]。

目前,多肽组学已经成为了中医疾病和药物抗病分子机制研究和免疫机制实验研究的新工具,并在一定的领域取得了非常可喜的成果。中药对机体功能状态的调整是通过直接或间接地干涉和影响基因—肽类

物质过程中不同环节而实现的,而其物质基础是通常基于各种药物之间通过“君、臣、佐、使”配伍组方法,形成复方药物发挥疗效。中药复方作用机制研究是一个十分艰难而复杂的任务工程。当两个以上中药通过组方后,组合效应包括物理效应、化学效应等将导致药物分子的物理及性状等改变,甚或形成新物质,形成一种或几种原单药所不具备的效能。不同配伍组方的中药复方具有活性多组分、作用多靶点多途径的特点,多肽组学技术的应用将帮助寻找和确定中医证候的客观指标,对证候进行量化的系统分析,用客观检测指标对中医学概念中的证候做出现代医学的解释,实现中西医学的相互交汇与融合。

总之,中医学“整体观念、天人合一”的观点及“七情内伤”病因病机学说提供了很好的思路与方法,传统中医药两千多年的临床实践为后人留下了极其宝贵的经验,现代分子生物学的迅速发展亦提供了先进的技术研发平台。从病证结合角度,将中医基本证型与西医常见疾病结合,以脑肠轴为切入点,从多肽组学水平来研究肝郁脾虚证 FD 多肽组表达谱的改变,筛选差异肽类物质,探讨肝郁脾虚证的本质及肝郁脾虚证 FD 的发病机制,具有广阔的前景。

参 考 文 献

- [1] Lee KJ, Demarchi B, Demedts I, et al. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(9): 1765–1773.
- [2] 沈志祥,陈喜芝,谭诗云,等. 消化系统疾病诊断与治疗学[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2004:166.
- [3] Futagami S, Shimpuku M, Yin Y, et al. Pathophysiology of functional dyspepsia[J]. *J Nihon Med Sci*, 2011, 78(5): 280–285.
- [4] Miwa H, Watari J, Fukui H, et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(3): 53–60.
- [5] Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Vella A, et al. Association of genetic variation in cannabinoid mechanisms and gastric motor functions and satiation in overweight and obesity[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(7): 637–e257.
- [6] Dizdar V, Spiller R, Singh G, et al. Relative importance of abnormalities of CCK and 5-HT (serotonin) in Giardia-induced post-infectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(8): 883–891.

- [7] 柯美云. 消化不良诊治手册[M]. 北京: 科技出版社, 2004: 25.
- [8] 上海多潘立酮多中心临床协作组. 多潘立酮片治疗功能性消化不良的临床研究[J]. 中华消化杂志, 2003, 23(4): 220.
- [9] 李勇, 贺丹军, 魏睦新. 功能性消化不良与精神心理因素的相关性及中药的干预作用[J]. 世界华人消化病杂志, 2012, 32(5): 345-346.
- [10] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 功能性消化不良的中西医结合诊疗方案(草案)[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(6): 539.
- [11] 李文菊, 严兴海. 自拟疏肝健脾汤治疗功能性消化不良的临床研究实用[J]. 中西医结合临床, 2012, 12(4): 31-32.
- [12] 王文红. 疏肝健脾和胃汤治疗功能性消化不良 50 例[J]. 山西中医, 2012, 28(7): 12-13.
- [13] 李梢, 王永炎, 季梁. 复杂系统意义下的中医药学及其案例研究[J]. 系统仿真学报, 2002, 14(11): 1429.
- [14] 张洪领, 杨春敏. 功能性消化不良的脑肠轴机制研究进展[J]. 实用医学杂志, 2010, 29(17): 88.
- [15] 王礼建, 周吕, 袁勃. 瘦素对大鼠胃运动的调节作用[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(32): 2266-2270.
- [16] Lee KJ, Cha DY, Cheon SJ, et al. Plasma ghrelin levels and their relationship with gastric emptying in patients with dysmotility like functional dyspepsia[J]. Digestion, 2009, 80(1): 58-63.
- [17] Zhang H, Han T, Sun LN, et al. Regulatory effects of essential oil from *Atractylodes lancea* on delayed gastric emptying in stress-induced rats[J]. Phytomedicine, 2008, 15(8): 602-611.
- [18] 章菲菲, 莫剑忠, 吕有灵. CGRP 在大鼠胃痛觉过敏形成机制中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(25): 2484-2487.
- [19] 邵颖燊, 陈英, 杜斌, 等. 心理语言协同胃电起搏治疗功能性消化不良 30 例[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(3): 250-255.
- [20] 杨春敏, 陈英, 范勤, 等. 心理语言、胃电起搏和穴位刺激协同对功能性消化不良患者血浆脑肠肽的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(8): 754-757.
- [21] Edwards AV, White MY, Cordwell SJ. The role of proteomics in clinical cardiovascular biomarker discovery[J]. Molec Cellul Proteom, 2008, 7(10): 1824-1837.
- [22] Lloyd DF. Neuropeptidomics to study peptide processing in animal models of obesity[J]. Endocrinology, 2007, 148(9): 4185-4190.
- [23] 申定珠, 李家邦, 蒋荣鑫. 证候蛋白质组学与中医证候学相关性探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(4): 366-369.

(收稿: 2013-11-27 修回: 2015-03-11)

《中国中西医结合杂志》获“2014 中国最具国际影响力学术期刊”

2014 年 12 月 16 日, 中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、清华大学图书馆、中国学术文献国际评价研究中心联合发布《中国学术期刊国际、国内引证报告(2014 版)》。引证报告显示, 2012 年以来中国国际影响力优秀学术期刊的国际总被引频次连续 3 年大幅增长, 中国学术期刊的国际影响力正不断提升。同时发布了“2014 中国最具国际影响力学术期刊”和“2014 中国国际影响力优秀学术期刊”名单。《中国中西医结合杂志》获“中国最具国际影响力学术期刊”。本刊国际影响力指数 CI 为 90.907, 国际他引总引频次 1003 次, 国际他引影响因子 0.172。