

功能性胃肠病从基础研究进展到临床治疗新理念

蓝宇¹ 陈维娜¹

[摘要] 功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)全球发病率高,患者生活质量差,诊断率低,对该类疾病发病机制认知不足,尤其对脑-肠互动及中枢作用的理解不深造成处置不到位及疗效不理想。本文从近年在 FGIDs 发病机制方面的研究热点和进展及临床难点出发,聚焦在更新 FGIDs 处置的理念,介绍评估体系,倡导心身同治。

[关键词] 功能性胃肠病;脑-肠互动;肠道微生态;精神心理

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.06.03

[中图分类号] R259 **[文献标志码]** C

New concept of functional gastrointestinal disorders from beach to clinic

LAN Yu CHEN Weina

(Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing, 100035, China)

Corresponding author: LAN Yu, E-mail: 13621014609@163.com

Abstract Functional gastrointestinal disorders (FGIDs) present with high prevalence, poor life quality, and low diagnostic rates global. Insufficient knowledge of the pathogenesis of these disorders, specifically the brain-gut interaction and central role, resulting in inadequate optimal management and therapeutic efficacy. This article focuses on the latest research topics, progress in the pathogenesis, and the clinical uncertainties of FGIDs, emphasizes the advanced concept of management of FGIDs, introduces the evaluating system of FGIDs, and advocates psychophysiological therapy.

Key words functional gastrointestinal disorders; gut-brain interaction; intestinal microflora; psychology

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)又称之为肠-脑相互作用障碍(disorders of gut-brain interaction, DGBI),是一组以胃肠道症状分类的疾病,且合并动力障碍、内脏高敏感、黏膜及免疫功能改变、肠道菌群变化、中枢神经系统(central nervous system, CNS)处理异常等,是以胃肠道症状为主要表现,经常规检查(实验室和消化道内镜、腹部超声检查等)未发现能确切解释症状(器质性/结构)病因的一类疾病^[1]。根据罗马Ⅳ标准^[2],FGIDs包含22种疾病类型,其临床表现多种多样,有恶心、呕吐、早饱、反酸、烧心、腹痛、腹胀、嗝气、便秘、腹泻等。患者的这些症状难以用人们以往理解的炎症、解剖学异常、代谢或肿瘤的证据来解释。

FGIDs在全球的发病率均较高,约1/3的成年人符合罗马Ⅳ的FGIDs诊断标准^[2]。近期一项大规模的跨国研究囊括了22个国家73 076例成人受访者,调研结果发现:全球超过40%的人患有FGIDs,且在世界上所有地区都很常见,我国患病率约为34.4%。在22种FGIDs中居前几位的病

种分别为功能性便秘(functional constipation, FC)、功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、功能性腹胀(functional bloating, FB)等^[3]。这些FGIDs虽然发病率高,人群广泛,但全球范围内均存在诊断不及时、治疗不到位、患者痛苦长期得不到有效解除、生活质量差、就医率高及医疗花费大等问题。有资料显示,在美国,仅有12.5%的FD患者得到诊断^[4];而在我国,FD因症状无特异性,又常常与慢性胃炎、Hp感染等诊断混淆或同时存在,更易让医生及患者接受器质性疾病的诊断而进行或接受相关的治疗,难以尽早启动针对FD症状特点的精准治疗。FGIDs尤其是难治性FGIDs及症状重叠患者往往合并精神心理异常,常规消化系统药物治疗难以很好奏效,是一类典型的消化心身疾病,一直是消化(脾胃)专科临床治疗领域较为重要的挑战之一。近年来对于FGIDs肠道微生态-肠神经系统-CNS之间相互作用的病理生理学的研究及其进展给新的治疗靶点选择提供了依据,更新了临床治疗观念。

1 肠-脑相互作用的紊乱

包括来源于脑处理的改变和作用引起的胃肠道内变化、微生态失调,及来源于胃肠道的因素:腔

¹北京积水潭医院消化科(北京,100035)

通信作者:蓝宇, E-mail: 13621014609@163.com

内理化环境改变、急性胃肠道感染、微生态失衡、肠黏膜屏障受损、黏膜通透性增加、肠黏膜低度炎症、免疫反应等局部炎性递质及胃肠激素、神经递质上传至中枢而起作用。一项长达 12 年的追踪随访发现,基线时无胃肠道症状的抑郁患者,可预测 FD 发生,而基线时无心理共病的 FD 患者则出现了焦虑和抑郁,体现了脑-肠通路是双向相互作用的^[5]。心理共病在 FD 及 IBS 的发生、发展中起着重要作用,精神应激可引起 FGIDs 患者自主神经系统、神经内分泌和免疫功能异常,胃肠道和大脑通过肠神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)进行交互作用。

2 来源于中枢的作用

在普通人群中,多达一半的未经检查的消化不良患者精神压力是其症状的触发因素。压力(精神应激)及负性生活事件可导致肠道生态失调,可通过嗜酸粒细胞活化释放 IgE,肥大细胞通过 IgE 受体激活,激活并致敏传入神经(感受疼痛);免疫激活肥大细胞、淋巴细胞募集,释放炎症递质(IL-6、IL-1 β 、TNF- α)及趋化因子,引起血管炎症反应、影响黏膜离子转运,黏膜通透性增加和激活免疫介导,进而影响 CNS 的功能和行为^[6]。功能核磁 fMRI、PET 等对功能神经成像的研究大大提升了人们对大脑结构及功能的认识,也为从精神治疗层面对 FGIDs 的治疗提供了依据并做出很大的贡献。脑(神经)成像研究显示 FD 及 IBS 患者的额叶和扣带回(特别是前扣带回)、岛叶、杏仁核、海马等脑区信号异常^[7-8],尤其在予以内脏伤害性刺激(如胃底或直肠扩张)时相应脑区的活化,显示了从肠到脑神经内分泌的双向通路。这些脑区对应的是情绪和情感反应中枢躯体感觉皮层,表现为患者通过负面情绪如焦虑增强内脏调节的敏感性,及中枢疼痛信号放大和过度警觉构成的内脏痛觉过敏。在胃肠道常出现难以解释的感受(如口腔异味感、咽部堵塞感、腹痛腹胀、肛门阻塞感等)以及思维和认知的偏差,如恐病疑病、难以沟通等。

3 来源于肠道方面的作用

环境、饮食因素、营养失衡、胃肠道感染及药物使用[如激素、抗生素、质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)]等因素导致肠道微生态失衡、肠黏膜屏障功能减弱、黏膜通透性增加,致使肠腔内有害食物、药物、微生物及其产物突破受损的肠黏膜屏障,和肠黏膜炎症反应有害产物一起进入体循环,造成对全身(包括神经系统)的影响,即“微肠漏”。漏肠综合征通过其上下游机制参与引发和加剧难治性胃肠道功能性和器质性疾病的发生。

4 十二指肠炎症、屏障受损和免疫激活对 FGIDs 的影响

是近年来研究的热点,并被认为是 FGIDs 相

关基础和临床研究最重要的进展之一。十二指肠酸暴露、胆汁、应激和食物或微生物成分改变有可能是导致十二指肠屏障缺陷和免疫激活的因素。给健康受试者行十二指肠酸灌注可导致十二指肠黏膜通透性增加和肥大细胞活化,胃排空延迟、胃底容受性受损和对扩张敏感,提示十二指肠酸暴露与胃感觉运动功能的改变相关。已有研究报道 FD 患者十二指肠酸暴露增加,这可能是由于十二指肠酸清除延迟所致,并不能被肥大细胞稳定剂阻断。十二指肠黏膜中活化的炎症细胞和炎症因子升高,嗜酸粒细胞及肥大细胞浸润(FD 患者十二指肠嗜酸粒细胞增多 >22 eosinophils/5HPF),并有肥大细胞活化^[9]。FD 患者十二指肠炎症体现在归巢 T 细胞增加,黏膜嗜酸粒细胞及肥大细胞浸润明显增多,黏膜下神经节、神经元及胶质细胞改变,且神经元损伤与钙高 K⁺ 去极化和电刺激的反应降低相关,提示其对胃肠动力有影响,并与胃排空延迟和消化不良症状的严重程度相关,尤其与早饱和餐后饱胀等 FD-餐后不适综合征(postprandial distress syndrome, PDS)的核心症状显著相关^[10-12]。活化的嗜酸粒细胞和肥大细胞释放 5-HT、白介素、白三烯、SP 等多种(炎性)递质,与内脏敏感性增加、胃底容受性舒张功能受损、胃排空延迟、肠道黏膜透性增加等相关。肠道通透性的增加作用可被肥大细胞稳定剂色甘酸二钠(DSCG)预处理阻断^[6],为探寻新的治疗途径提供了依据。十二指肠酸暴露增加进一步引起胃十二指肠反射,诱导胃放松,并使胃近端对扩张敏感。

5 感染后 FGIDs

10%~20% 的 FGIDs 发生在急性感染后,细菌、原虫、病毒等感染后发生 FD 的风险增加 2.5 倍,病原体包括大肠杆菌 O157、沙门菌、弯曲杆菌和蓝氏贾第鞭毛虫、诺如病毒、新冠病毒感染等。细菌或寄生虫的胃肠道感染,破坏了正常的微生物平衡,日后患 IBS 的风险达 7 倍之高。G⁻ 菌引起急性胃肠炎产生的细胞膨胀毒素 B 抗体在 FD 和 IBS/FD 重叠中比健康对照组中更常见。自新冠病毒感染全球流行以来,与之相关的 FGIDs 发病增加,尤其腹泻型 IBS(IBS-D);有症状的 COVID-19,特别是有胃肠道症状的患者,在 6 个月的随访中可能发展为 FGIDs。新冠病毒感染后 FGIDs 的危险因素包括胃肠道症状、存在嗅觉丧失、心理共病、慢性肠功能紊乱、消化不良症状或其在初始随访期间的症状重叠^[13]。

Hp 感染作为上消化道最常见的感染性疾病,在人群中普遍存在,感染率约为 50%。大多数 Hp 感染伴有组织学胃炎者并无临床症状, Hp 感染与 FD 相关性的争论始终存在。早些时候在慢性 Hp 感染小鼠模型的研究中发现 Hp 感染诱导胃神经

通路的功能障碍和形态学改变,被认为是免疫介导进行性的、淋巴细胞依赖性的,有些异常改变在 Hp 根除后持续存在^[14]。Hp 感染与非 Hp 感染的 FD 患者比较,胃黏膜肥大细胞数量、脱颗粒更明显^[15],均说明 Hp 感染后消化不良症状并非均由黏膜上皮损伤及炎症直接导致。实验研究及临床研究结果显示,Hp 感染后有胃排空延迟,根除后症状及胃排空有所改善^[16-17]。Hp 相关 FD 症状发生的可能机制是胃肠道运动改变、胃肠道微生物群失衡、肠道黏膜低度炎症、免疫功能改变及其介导的神经(元、通路)结构和功能失调等。

Hp 根除后的治疗效果和症状改善也一直是争议的问题。但多国 Hp 感染相关诊治共识及指南仍将根除 Hp 作为治疗 Hp 阳性消化不良的首选方案^[18-20]。在根除治疗后消化不良症状未获得长期(6~12个月)缓解,或缓解后症状很快复发者,才被考虑为 FD。对有消化不良症状者进行 Hp 检测并予无抗衡因素的感染者根除治疗是鉴别 Hp 感染相关消化不良或 FD 的途径。欧洲共识意见也认为 Hp 是内镜正常消化不良患者症状的原因,根除治疗是一种有效的治疗 Hp 阳性 FD 患者的方法^[20]。一项基于 29 项随机对照试验、6 781 例 Hp 感染的 FD 患者 meta 分析结果显示,根除 Hp 治疗可以治愈和改善 FD 症状^[21]。但遗憾的是,消化不良症状患者根除 Hp 的获益有限,NNT 仅有 15~17^[19]。

6 肠道微生物生态失衡

已有研究证实 FGIDs 患者存在菌群失调。FD 患者胃液中酸性菌缺乏,而拟杆菌/变形杆菌比例增加。多项研究显示 IBS 患者与健康受试者相比,微生物群构成不同,菌群多样性下降,厚壁菌门/拟杆菌门的比例较高^[22],致病性的肠杆菌属比例增加,而肠道共生菌如双歧杆菌属、乳酸杆菌属的丰度下降。IBS 患者症状的严重程度和梭状杆菌和(或)产甲烷菌相关。不同亚型 IBS 患者肠道菌群有所不同。肠道微生物群的变化可以改变胃肠运动、内脏感觉、肠道通透性、粪便性状和内脏敏感性。

近半数 IBS 患者存在小肠细菌过度繁殖(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)^[23],腹胀、腹痛、腹泻等症状与 IBS 症状相似或重叠,临床中易被忽视。FD 患者 SIBO 阳性率明显高于健康对照组^[24]。补充益生菌的作用包括调节胃肠道运动,减少内脏高敏反应和疼痛以及低等级黏膜免疫激活,改善上皮通透性,增强肠脑通信,调节肠道微生物代谢物,恢复肠道生态失调,所有机制可能参与 IBS 的病理生理学过程^[25]。8 项新的随机安慰剂对照试验共纳入 6 352 例 IBS 患者,与安慰剂治疗比较,益生菌对患者整体症状及腹痛有显著改

善($RR=0.78, 95\%CI:0.63\sim0.95$),根据益生菌类型进行的亚组分析显示,对益生菌、乳酸菌、双歧杆菌和大肠杆菌的组合有显著影响^[26]。

7 FGIDs 症状重叠

FGIDs 患者的症状重叠现象突出,约 1/3 的 FGIDs 患者存在症状重叠^[2]。重叠的形式可以表现为:同种疾病不同亚型间重叠,如 FD 的上腹痛综合征(epigastric pain syndrome, EPS)和 PDS, IBS 的 IBS-M(混合型)。与其他 FGIDs 症状重叠,上消化道疾病:胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)、功能性烧心、非心源性胸痛、慢性非特异性恶心等;下消化道疾病:IBS、FC、FB 等重叠,如最常见的 FD 与 IBS 症状重叠。与肠外症状(疾病)重叠:功能性躯体疼痛综合征(纤维肌痛、慢性疲乏综合征、间质性膀胱炎、膀胱疼痛综合征、膀胱激惹综合征等)。这些症状重叠患者的临床特征往往症状频发、程度严重、生活质量差、躯体症状评分高,合并焦虑、抑郁、睡眠障碍,对标准的常规治疗反应差^[27]。FGIDs 症状重叠患者多有相似的病理生理学机制,包括胃肠运动障碍、内脏高敏感、感染因素及肠道炎症、中枢对传入信号处理异常、早期精神应激及虐待等负面生活事件。重叠疾病或症状越多,程度越重,受中枢因素影响越突出。

8 FGIDs 处置新理念

随着对 FGIDs 发病机制认识的深入,诊治思路及理念正发生变化。罗马标准专家委员会推荐的多维度临床资料剖析(multi-dimensional clinical profile, MDCCP)^[28]是一个评估体系,从 5 个维度对 FGIDs 患者进行评估,通过标准化且细化的采集患者信息并综合社会心理及生理生物学异常来评估患者的病情,以达到个体化精准治疗的目的。5 个维度包括:①FGIDs 的诊断:按照罗马 IV 标准进行诊断,如 FD、IBS、FC、功能性烧心、GERD 等。②临床表现补充:与进一步治疗相关的亚型的附加信息,对亚型诊断使治疗更加具有特异性;如 FD 中的 EPS、PDS, IBS-D 或便秘型 IBS (IBS-C)/IBS-M/未定型 IBS (IBS-U), Oddi 括约肌功能异常(sphincter of Oddi disorder, SOD) I 型或 II 型。③身体不适对患者日常生活的影响:是对 FGIDs 疾病严重程度的定义,通常询问症状对患者日常生活(如工作、上学、社会活动、自理能力、关注力和实行力等)影响的程度,以轻、中、重度来表示,体现和量化了患者对所患疾病的感受、对活动能力和日常功能的总体影响,关系到治疗。④社会心理的影响:来自精神专科(DSM-5)的诊断,也可是定量测评(综合医院焦虑和抑郁量表)的诊断分值,或根据患者提供的病史诊断。⑤生理的异常或生物学指标:如 Hp 感染检测、胃排空检查、胃肠传输时间、

胃容受性功能检测、食管 24 h pH 阻抗监测、直肠肛门测压、直肠肛门测压及感觉敏感性检测(恒压器、酸灌注试验)、呼气试验等了解有无 SIBO 等。

9 FGIDs 治疗新理念

以往对 FGIDs 的认识是以症状为基础除外器质性疾病的一类疾病,故一线治疗主要是以缓解症状为目的。药物的选择考虑到同期对 FGIDs 病理生理机制的认识,根据症状选择治疗药物。如 FD 早期认为是动力障碍性疾病,尤其 PDS 治疗首选促动力剂, EPS 可能更多对胃酸有高敏感倾向,首选 PPI 治疗;而 IBS-D 首选解痉止痛如匹维溴铵,奥替溴铵及洛哌丁胺止泻。但患者症状与病理生理学并无一致关系,如 FD 有胃排空延迟者仅占 30%,而其余为胃底容受性舒张功能受损、胃对扩张的高敏感以及十二指肠低度炎症和神经免疫的激活、肠道微生态改变等以及肠-脑互作的影响,故相当一部分患者当一线治疗效果不佳时方考虑启用二线治疗,如神经调节剂的应用。临床实践中因患者病耻感及医患双方对 FGIDs 认知的误区及偏差,导致较难启动二线治疗,患者症状长期不能很好缓解。新的病理生理研究成果在对 FGIDs 疾病的认识上打破了功能性与器质性疾病的绝对界限(如十二指肠炎症应属于器质性改变,有炎症细胞的浸润、炎症递质及神经递质的改变、黏膜通透性增加)等,治疗理念的更新,更多关注产生疾病的机制及改善胃肠道内环境状态,给 FGIDs 治疗提供了新的可选择的靶点。对压力及精神应激(即中枢作用)在 FGIDs 发病中的作用及精神心理异常共病的认知加深,重视社会心理因素的影响并予恰当的处置,是提升 FGIDs 治疗效果的关键所在。FGIDs 尤其症状重叠时有着相似的发病机制,影响着治疗方式的选择,往往多靶点作用更易产生疗效。常见的治疗方式包括:调整饮食及生活方式,应用促动力剂、解痉药、缓泻药、中枢及外周神经调节药物、微生态制剂、粪菌移植等。

9.1 建立良好的医患关系

增加医患间的信任及提高患者的治疗依从性是获得 FGIDs 治疗效果的开端。

9.2 饮食及生活方式的调整

不应过度强调限制饮食,可给患者合理建议。可溶性纤维是治疗 IBS 综合症状和腹痛的有效方法,但不溶性纤维(如麦麸)可能会加重症状,应避免摄入或控制摄入量^[26]。FODMAP 为短链碳水化合物,其吸收不良,通过渗透增加小肠的水含量,且细菌发酵可释放二氧化碳和氢气等气体,IBS 患者因内脏过敏而导致 FODMAP 摄入后症状增加。肠道发酵增加引起的异常气体产生,以及渗透性引起的腔内水分滞留,会加重腹胀,并引起内脏高敏感患者的腹痛和腹胀。给予低 FODMAP 饮食可

使 60% 的 IBS-D 患者腹部症状得到充分缓解^[29]。高浓度的谷蛋白(谷物/小麦产品、外卖食品、加工食品)、FODMAP 饮食、高脂饮食均与饱胀等 FD 症状相关,而地中海饮食有益抑郁共病的辅助治疗^[30]。

瑜伽能减轻 IBS 和躯体化症状的严重程度,跑步、有氧运动和骑自行车等能显著改善 IBS 患者的整体胃肠道症状、症状严重程度、负面情绪和焦虑等心理症状评分。

9.3 根除 Hp

如前所述,根除 Hp 是治疗 Hp 感染消化不良症状患者的首选治疗。根据《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》^[31]对于含 PPI 的铋剂四联方案和含 P-CAB 的铋剂四联方案,均被推荐作为 Hp 感染初次和再次根除治疗方案。

9.4 调节胃肠动力的药物

9.4.1 促动力药物 5-HT₄ 受体激动剂:作用于胃肠道胆碱能中间神经元及肠肌间神经丛的 5-HT₄ 受体,促使兴奋性神经元释放乙酰胆碱增加,从而导致胃肠道的蠕动着性收缩;可增强食管、胃、十二指肠及小肠的协调运动,促进排空,且对结肠运动、内脏敏感性均有影响;用于 FD、胃轻瘫、便秘的治疗。常用的 5-HT₄ 受体激动剂有:普卢卡必利、替加色罗、西尼必利、莫沙必利等。普卢卡必利可改善慢性便秘患者的排便次数、粪便性状、整体症状和生命质量;可显著改善胃轻瘫患者的症状和生活质量,缩短胃排空时间。替加色罗为选择性 5-HT₄ 受体部分激动剂,通过激活胃肠道 5-HT₄ 受体而刺激胃肠蠕动反射和肠道分泌,可以增强胃肠道基础运动,纠正整个胃肠道的异常动力,对上、下消化道动力异常均有效,并可改善内脏的敏感性,主要用于改善 IBS-C 患者的便秘和腹胀症状,因为可轻度增加心血管缺血性事件发生的风险,曾一度退市。2019 年美国 FDA 重新批准替加色罗用于年龄小于 65 岁且无心血管病史的女性 IBS 患者。西尼必利是 5-HT₄ 受体激动剂和多巴胺-2(D₂)受体拮抗剂,影响胃肠动力和内脏感觉。

D₂ 受体拮抗剂:抑制乙酰胆碱的释放,从而抑制平滑肌运动。D₂ 受体拮抗剂可增加下食管括约肌的静息压力、增加胃窦运动、舒张幽门、改善胃排空、减少十二指肠液反流至胃。常用药物包括:甲氧氯普胺、多潘立酮、伊托必利、左舒必利。其中左舒必利是中枢性 D₂ 受体拮抗剂,与 5-HT₄、5-HT₃ 受体有交互作用,具有中枢抗呕吐作用,同时有抗焦虑作用。

松弛胃底药物:毒蕈碱受体拮抗剂和胆碱酯酶抑制剂阿托替安,作用于平滑肌神经末梢毒蕈碱受体,促进乙酰胆碱释放,同时抑制胆碱酯酶活性,从而增强乙酰胆碱的作用,既可改善胃底容受性舒

张,增加胃容纳,又可促进胃窦部收缩,加快胃排空。阿考替安 100mg tid 治疗可显著改善 FD-PDS 餐后上腹饱胀、早饱症状^[32]。5-HT_{1a} 激动剂:丁环螺酮、坦度螺酮,可增加胃底容受性功能,改善 FD 患者早饱、生活质量及体重减轻,改善胃轻瘫患者的恶心、呕吐及食欲不振;作用于中枢 5-HT_{1a} 受体,起抗焦虑作用。

胃动素受体激动剂:胃动素是由小肠上皮黏膜内分泌细胞分泌的多肽类激素,通过与其受体结合后可诱发胃和小肠强烈收缩并向远端传播(MMC III 期运动),进而促进胃肠运动与加速胃排空。代表药物红霉素具有促动力作用,可改善急性胃轻瘫,应静脉给药。

9.4.2 解痉药 复方枸橼酸阿尔维林钙离子通道拮抗剂:调节钙离子流,缓解肠道痉挛;拮抗 5-HT_{1a} 受体,降低内脏高敏感性。西甲硅油可降低气泡表面张力,促进气泡分解和迁移,减少对肠壁的扩张刺激,从而缓解腹痛、腹部不适及肛门不适等症状。匹维溴铵:对胃肠道具有高度选择性解痉作用的钙拮抗剂,通过阻断钙离子流入肠壁平滑肌细胞,防止肌肉过度收缩而达到解痉作用,能够消除肠平滑肌的高反应性,并增加肠道蠕动能力。匹维溴铵不影响下食管括约肌的压力,也不引起十二指肠反流,但对 Oddi 括约肌有松弛作用,可有效改善 IBS 的腹痛、大便秘结、肠道不适症状,且对胆管 SOD 的腹痛有效。马来酸曲美布汀是胃肠道调节药,作用于肾上腺素能和胆碱能受体,调节钾离子和钙离子通道,对消化道平滑肌具有双向调节作用;还可通过激活外周 K 阿片受体,改善内脏痛觉阈值;马来酸曲美布汀可改善 FD/IBS 患者(上)腹痛、腹胀症状。薄荷油含有 L-薄荷醇,可阻断平滑肌中的钙通道,对胃肠道具有解痉作用,还具有抗菌、抗炎、抗氧化、免疫调节和麻醉的特性,可有效改善 IBS 患者的腹痛及全身症状。

9.5 抑酸及抗炎治疗

以往 PPI 被推荐为治疗 FD-EPS 的首选药物及 FD 与 GERD 症状重叠的治疗。而近来的 meta 分析显示 PPI 可改善 FD 的整体症状(不分亚型)。PPI 对十二指肠嗜酸粒细胞增多和屏障功能受损的 FD 患者可能同时具有抑酸和抗炎作用。餐后十二指肠酸暴露与十二指肠嗜酸粒细胞、肥大细胞浸润及活化、低度炎症及黏膜通透性及 FD 症状严重程度相关。PPI 抑制十二指肠嗜酸粒细胞增多,改善消化不良症状的可能机制包括阻断嗜酸粒细胞活化趋化因子基因转录诱导的抗炎作用^[33]。H₂RA 抑酸作用与 PPI 相似,但在稳定嗜酸粒细胞及肥大细胞作用方面有其优势。

色甘酸钠、酮替芬、白三烯受体拮抗剂孟鲁司特钠、抗组胺药(组胺 H₁ 和 H₂ 的拮抗剂)均有稳

定嗜酸粒细胞及对抗肥大细胞活化作用,可改善 FD 症状。组胺 H₁ 受体拮抗剂(HR1A)的抗炎作用也体现在 IBS 内脏高敏感患者中。

9.6 神经调节剂

中枢神经调节剂可作用于 CNS 相应靶点,调节中枢递质释放,影响对外周信号的感知、处理及加工,从而影响胃肠道功能。常用的神经调节剂有:三环类抗抑郁药:阿米替林、丙咪嗪等,抑制去甲肾上腺素和 5-HT 的再摄取,具有抗抑郁、止痛作用;可减轻 FD、IBS 患者内脏高敏感,减轻腹痛、改善生活质量。选择性 5-HT 再摄取抑制剂:选择性抑制突触前膜对 5-HT 再摄取,增加 CNS 中 5-HT 浓度;常用于临床的有:氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明、西酞普兰、艾司西酞普兰。5-HT 去甲肾上腺素再摄取抑制剂:阻断 5-HT 和去甲肾上腺素的再摄取,增强其神经传递与痛觉调节;代表药物:度洛西汀、去甲文拉法辛。去甲肾上腺素和特异性 5-HT 抗抑郁药:米氮平为去甲肾上腺素能抑制剂,能够对去甲肾上腺素能神经元进行有效的抑制,以减少去甲肾上腺素的再摄取,增强中枢肾上腺素能的神经传导;还可通过与中枢 5-HT(5-HT₂、5-HT₃)受体相互作用起调节 5-HT 的功能。四环类抗抑郁药:阻断去甲肾上腺素和 5-HT 神经元突触前膜的 α₂-去甲肾上腺素能受体,导致去甲肾上腺素和 5-HT 神经传递增加;代表药物:曲唑酮、米安色林、麦普替林;具有镇静和抗抑郁作用。复方制剂:如氟哌噻吨美利曲辛,可抑制突触前膜对 NE 和 5-HT 的再摄取,增加突触间隙 DA、NE 及 5-HT 的含量,起到抗焦虑抑郁的作用。有抗焦虑、抑郁作用的中成药:如乌灵胶囊、疏肝解郁胶囊等,有补肾健脑、疏肝解郁、养心安神等功效。

FGIDs 患者有明显的精神和心理障碍表现时,躯体化胃肠道症状、胃肠道症状与精神心理障碍共病或胃肠道常规药物治疗(疗程 4~8 周)疗效不理想的患者,即所谓“难治性 FGIDs”在排除器质性疾病的情况下,推荐使用 CNS 调节药物治疗。前两种情况一旦识别,应积极应用神经调节药,无需等待二线治疗,通常比针对胃肠道症状的常规药物治疗更有效。

9.7 促分泌剂

利那洛肽激活肠上皮细胞鸟氨酸环化酶 C 受体,增加氯化物和碳酸氢盐的分泌,导致肠液分泌增加、肠道传输加快,同时细胞内的 cGMP 可以通过 MRP5 转运到细胞外,降低疼痛神经敏感性,不仅改善便秘,还可缓解 IBS 患者的腹痛、腹胀及腹部不适等症状;氯离子通道活化剂鲁比前列酮可促进肠上皮分泌,增加患者自主排便次数,改善 IBS-C 患者腹痛、腹胀、便秘症状,还可有效治疗吗啡引起的便秘。

9.8 对肠道微生态失衡

肠道不吸收抗生素利福昔明可充分缓解 FD 患者的整体消化症状,嗝气和餐后饱腹/腹胀,在女性中更为明显;短期使用利福昔明可改善非 IBS-C 患者的腹痛、腹胀、腹泻症状和总体症状^[34]。

益生菌可缓解 IBS 患者腹胀、腹痛、腹泻和总体症状,少数研究显示对便秘有效,尤其对于非 IBS-D 患者的整体症状有效。但对于益生菌的种类、使用疗程等仍缺乏共识意见,粪菌移植不作为 IBS 患者治疗的推荐^[35]。

9.9 中草药

中药制剂有多靶点作用的特点,在 FGIDs 治疗中显示了较好的疗效,如六味安消、枳术宽中、气滞胃痛、荜铃胃痛颗粒等,可促进胃排空,改善胃底容受性扩张功能,抗焦虑抑郁作用可改善 FD/FC 患者的整体症状;痛泻宁颗粒可改善平滑肌痉挛,提高内脏感觉阈值,适用于 IBS-D。随机对照双盲研究显示,草药制剂 STW5(Iberogast)对 FD、IBS 均有很好的疗效,起效快,耐受性和安全性好。STW5 可改善 FD 患者胃动力异常相关的症状及 IBS 患者的下消化道症状,与安慰剂相比,可减少 IBS 症状积分,改善腹痛;因此,对上下消化道症状均可改善。Rikkunshito(成分同六君子汤)被视为治疗各种胃肠道疾病的潜在药物,可作为促动力药的替代疗法,对 GERD 和 FD 具有治疗价值,可显著改善胃肠症状。

10 结束语

总之,对 FGIDs 发病机制之肠道微生态-肠神经系统-CNS 之间相互作用的病理生理学认识的深入,从诊断及评估更加细化和注重社会心理对疾病的影响及患者的感受,治疗上不仅针对症状,更多关注到免疫介导的十二指肠炎症、内脏高敏感、肠上皮通透性、肠道微生物、代谢产物及 CNS 信号处理异常在发病中的作用,并在肠-脑通路相应环节(靶点)予以干预。多靶点作用的药物可能有更好的潜在疗效,未来的治疗应该变得更加个性化,身心同治,解决 FGIDs 治疗的难题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6):1257-1261.
- [2] Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, et al. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(1):86-96.
- [3] Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gas-

- trointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1):99-114. e3.
- [4] Ford AC, Marwaha A, Sood R, et al. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis [J]. *Gut*, 2015, 64(7):1049-1057.
- [5] Koloski NA, Jones M, Kalantar J, et al. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bi-directional: a 12-year prospective population-based study [J]. *Gut*, 2012, 61(9):1284-1290.
- [6] Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism [J]. *Gut*, 2014, 63(8):1293-1299.
- [7] Lee IS, Wang H, Chae Y, et al. Functional neuroimaging studies in functional dyspepsia patients: a systematic review [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(6):793-805.
- [8] Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Methods to assess visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(2):G141-154.
- [9] Talley NJ. Functional dyspepsia: advances in diagnosis and therapy [J]. *Gut Liver*, 2017, 11(3):349-357.
- [10] Cirillo C, Bessissow T, Desmet AS, et al. Evidence for neuronal and structural changes in submucous Ganglia of patients with functional dyspepsia [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(8):1205-1215.
- [11] Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia [J]. *Gut*, 2014, 63(2):262-271.
- [12] Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(6):1089-1098.
- [13] Ghoshal UC, Ghoshal U, Rahman MM, et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: a case-control study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(3):489-498.
- [14] Berčik P, De Giorgio R, Blennerhassett P, et al. Immune-mediated neural dysfunction in a murine model of chronic *Helicobacter pylori* infection [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(4):1205-1215.
- [15] 毋睿涵, 蓝宇, 何凤, 等. 幽门螺杆菌感染后功能性消化不良患者的胃黏膜肥大细胞变化 [J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(6):371-376.
- [16] Verdu EF, Berčik P, Huang XX, et al. The role of luminal factors in the recovery of gastric function and behavioral changes after chronic *Helicobacter pylori* infection [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 295(4):G664-G670.

- [17] Zhang CL. Changes in patients' symptoms and gastric emptying after *Helicobacter pylori* treatment[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(18):4585.
- [18] Oh JH, Kwon JG, Jung HK, et al. Clinical practice guidelines for functional dyspepsia in Korea[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2020, 26(1):29-50.
- [19] Miwa H, Kusano M, Arisawa T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia[J]. J Gastroenterol, 2015, 50(2):125-139.
- [20] Wauters L, Dickman R, Drug V, et al. United European Gastroenterology(UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility(ESNM) consensus on functional dyspepsia[J]. United European Gastroenterol J, 2021, 9(3):307-331.
- [21] Ford AC, Tsipotis E, Yuan YH, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: updated systematic review and meta-analysis[J]. Gut, 2022; gutjnl-gu2021-326583.
- [22] Lee KJ, Tack J. Altered intestinal microbiota in irritable bowel syndrome[J]. Neurogastroenterol Motil, 2010, 22(5):493-498.
- [23] Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome; a bridge between functional organic dichotomy[J]. Gut Liver, 2017, 11(2):196-208.
- [24] Costa MBG, Azeredo IL Jr, Marciano RD, et al. Evaluation of small intestine bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia through H₂ breath test[J]. Arq Gastroenterol, 2012, 49(4):279-283.
- [25] Gibson GR, Hutkins R, Ellen Sanders M, et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(8):491-502.
- [26] Vasant DH, Paine PA, Black CJ, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome[J]. Gut, 2021, 70(7):1214-1240.
- [27] Fujiwara Y, Arakawa T. Overlap in patients with dyspepsia/functional dyspepsia[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2014, 20(4):447-457.
- [28] 蓝宇, 方秀才主译. 功能性胃肠病多维度临床资料剖析: 中文翻译版[M]. 北京: 科学出版社, 2017: 72-104.
- [29] Rej A, Shaw CC, Buckle RL, et al. The low FODMAP diet for IBS; A multicentre UK study assessing long term follow up[J]. Dig Liver Dis, 2021, 53(11):1404-1411.
- [30] Dinan TG, Stanton C, Long-Smith C, et al. Feeding melancholic microbes: MyNewGut recommendations on diet and mood[J]. Clin Nutr, 2019, 38(5):1995-2001.
- [31] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. 中华消化杂志, 2022, 42(11):745-756.
- [32] Ueda M, Iwasaki E, Suzuki H. Profile of acotiamide in the treatment of functional dyspepsia[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2016, 9:83-88.
- [33] Potter MDE, Wood NK, Walker MM, et al. Proton pump inhibitors and suppression of duodenal eosinophilia in functional dyspepsia[J]. Gut, 2019, 68(7):1339-1340.
- [34] Ford AC, Harris LA, Lacy BE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 48(10):1044-1060.
- [35] Barbara G, Cremon C, Bellini M, et al. Italian guidelines for the management of irritable bowel syndrome[J]. Dig Liver Dis, 2023, 55(2):187-207.

(收稿日期:2023-03-12)