

· 综述 ·

肠动力影响因素的研究进展

李季兰 综述 沈 淳 审校

胃肠动力障碍性疾病是一类常见消化道疾病。正常肠道活动的维持需要神经、体液、内分泌以及肠道微生物环境的相互协调和稳定。肠神经系统、胃肠平滑肌及 Cajal 间质细胞在其中共同扮演着重要角色。本文将重点对这方面的研究进展做一个简要综述。

一、肠神经系统

肠神经系统 (enteric nervous system, ENS) 是指由胃肠道壁内的神经成分组成,它在结构和功能上不同于交感和副交感神经系统,而与中枢神经系统类似,属于自主神经系统的一个组成部分^[1]。ENS 最突出的一个特点,就是在去除中枢神经控制的情况下,通过感觉神经元、中间神经元和运动神经元仍能对消化道实现一定程度的局部整合功能^[2]。这表明 ENS 不仅是调节消化道功能的神经通路的中继站,而且是一个具有独立调节消化道运动、分泌、吸收、感觉及血液循环等功能的系统^[3]。ENS 包含胃肠道的黏膜下神经丛和肠肌丛的神经节细胞、中间连结纤维以及从神经丛发出供应胃肠道平滑肌、腺体和血管的神经纤维。它们共同调节肠道的肌肉组织活动、上皮细胞以及血管系统的活动进而调节肠道的消化和吸收功能^[4]。

而胚胎期神经脊细胞殖民于肠道,经过广泛的移行,增殖和分化成熟的肠神经系统,且这一过程受到一系列基因、细胞信号传导通路和其他机制的微妙控制^[5]。如果这一过程中的某一环节出错或不能协调将会导致疾病,如常见的先天性巨结肠。目前发现 10 个基因与先天性巨结肠发生有关,而酪氨酸激酶受体 RET 是主要的^[6]。虽说巨结肠以手术为根治性手段,但全肠道神经节细胞缺失病例被发现后,手术切除已不能解决术后营养问题,干细胞研究是近年医学研究的热点之一,对于肠道神经节缺失所导致 Hirschsprung 病患者来说,ENS 干细胞移植治疗无疑具有重要价值^[7]。因此,ENS 干细胞来

源成为了人们研究的焦点,包括从新生儿肠道全层组织中培养、外科手术中吸取细胞的方法具有一定的局限性。最近,英国儿童健康研究所在第 22 届肠神经干细胞的治疗成为一研究热点。国际神经胃肠病学与动力大会上报告了他们用内镜常规活检肠黏膜分化培养 ENS 干细胞的初步研究结果。Metzger 等^[8]对 64 例 9 月~17 岁儿童进行内镜检查时常规活检获取肠道黏膜组织,经细胞培养出神经球样胞体 (NLBs),这种 NLBs 经免疫染色鉴定含有神经祖细胞标记 (Nestin) 和神经脊祖细胞标记 (p75 和 Sox10)。含有 NLBs 的 ENS 干细胞在体外可进一步分化为多种 ENS 神经元 (CGRP、VIP、CHAT 和 NOS 免疫反应阳性),将干细胞移植至神经节缺失的雏鸡和人肠后,干细胞可定植,并进一步分化为神经节样结构以及肠神经元和胶质细胞,恢复肠道正常功能^[9,10]。这一研究结果为 Hirschsprung 病和其他肠神经元缺乏性疾病的治疗开辟了广阔诱人的前景。

二、Cajal 细胞 (cells of Cajal, ICCs)

被称为起搏细胞的 Cajal 间质细胞^[11]呈网络状分布在肠道各个部位,发放慢波电位的起搏信号,影响平滑肌细胞膜电位,间接调节神经传递活动。ICCs 网络结构分布异常会引起肠动力异常性疾病,包括结肠活动迟钝,肠道假性梗阻和胃轻瘫。原有研究将 ICCs 的功能机制局限在啮齿类动物,直至 2007 年 Lee 和同事^[12]打破了先前局限于啮齿类实验,采用钙标记人类空肠组织技术,解剖空肠,通过荧光镜观察发现肠肌丛中密布大量的荧光钙,而该部位起搏活动电位呈快速高频影像,该实验证明了肠肌丛的 Cajal 细胞产生自发的起搏活动并且互相传递,该过程需要线粒体活动和钙离子作为第二信使三磷酸肌醇信号转导通路的共同活动来维持。Wallace 等^[13]发现 ICCs 与肠道神经元之间存在紧密联系,参与神经信号传递,这与 ICCs 特殊的形态分布有关。ICCs 拥有许多突起,在胃肠环肌层和纵肌层之间形成一个多分支的网络,起源于 ICCs 的去极化波通过 ICCs 网络及与之相连的平滑肌细胞传播,当局部去极化达到阈电位时,产生动作电位,进

而引起胃肠平滑肌的自发节律性收缩活动。ICCs 的网络结构是整个胃肠道电活动的结构基础。

三、平滑肌瞬时型感受器电位 (TRPC)

许多内脏平滑肌包括胃肠道平滑肌广泛分布 M2、M3 型毒蕈碱受体的亚型,这些受体在神经肌肉接头兴奋传递中起着举足轻重的作用。副交感神经释放乙酰胆碱作用于 M 型受体触发非选择性阳离子通道开放引起 Ca^{2+} 内流,细胞膜去极化产生动作电位引发平滑肌兴奋和收缩。而 TRPC 受体广泛分布在胃肠道平滑肌细胞表面,通过 G 蛋白介导细胞信号传递通路发挥作用。TRPC 整合细胞内信号引发级联放大效应,通过刺激兴奋性毒蕈碱受体,导致 Ca^{2+} 内流,引发细胞膜去极化。Tsvilovsky 和同事^[14]利用敲除 *Trpc4*、*Trpc6* 和 *Trpc4/Trpc6* 基因缺失的动物模型进行实验,发现在肠道平滑肌细胞膜表面 TRPC4 受体兴奋形成一种 55pS 阳离子通道导致 80% 以上的 M 型受体介导非选择性阳离子电流发生,由此证明 TRPC4 在肠道活动中有不可忽视作用。但是,TRPC 在肠道电生理活动中的确切机理是含糊的,还有许多未知领域需要深入研究。

四、ENS、ICCs 和 TPRC 的相关关系

肠神经系统、肠道平滑肌和 Cajal 细胞,共同调节肠神经肌肉活动正常有序进行。在人类胚胎和胎儿期肠道发育研究表明它们三者不仅在功能上相互影响和相互促进,而且在发育过程中也密切相关^[5]。用免疫组化技术发现人类肠道发育中,神经嵴细胞(neural crest cells, NCC)是神经元细胞的前身,在消化道中从口腔移行到肛门,并且不断分化发育成熟肠神经。在胚胎发育第 5 周 NCC 移行到中肠,第 7 周遍及整个肠道;NCC 依次沿着前肠,中肠和后肠的肠肌丛逐渐发育成成熟肠神经,到第 14 周,由于同心圆式肌层的出现,人类胎儿肠道具有相对成熟的外观,肠神经系统分支为黏膜下丛和肠肌丛。然而这种顺着梯度逐渐移行发育成熟的方式也出现在肠道肌丛形成中,但这种现象滞后于肠神经系统发育几周。在孕 8 周食道环肌层清晰形成,孕 11 周后肠开始出现,到 14 周时,后肠平滑肌层才开始出现黏膜下肌层、环肌层和纵肌层。Cajal 间质细胞像肠道平滑肌一样,也起源于中胚层,也可以用免疫组化的方法即抑制酪氨酸受体 Kit 来鉴别,因为 Kit 是 Cajal 间质细胞生长发育和肠道自主活动所必须的激活物。研究发现,不像肠神经细胞和平滑肌细胞一样,Cajal 间质细胞不会出现从口腔到肛门有规律的移行定植现象。在孕 7 ~ 9 周中肠肌层 Kit

染色出现弱阳性,到 11 周更明显。在孕 12 ~ 14 周,Cajal 间质细胞开始出现并沿着整个肠道紧密分布在肠肌层神经节中,到 14 周,由于环肌层、黏膜下肌层和纵肌层的出现胎儿肠道才相对成熟,同时 Cajal 间质细胞呈网络状密布在肠神经系统中。

五、影响肠动力的因素

1. 炎症反应与肠道缺血:大量证据表明各种原因导致的炎症反应能引起肠道在结构和功能上的慢性改变。McKeown 等^[15]用证据表明感染后胃肠道功能紊乱性疾病可能与胃肠道感染和非胃肠道源性感染都有关系。部分炎症性肠道疾病的病人在肠神经解剖结构上亦发生改变。OhlssonB 等^[16]从组织学角度发现在行肠切除术部分炎症性肠道疾病患者当并发神经节瘤,Cajal 间质细胞脱落,萎缩和空泡变性时,可能会出现小肠受累症状。

在肠道缺血再灌注损伤动物模型(IIRI)中^[17],我们观察到肠肌丛中神经节细胞呈现不可逆性改变,在低倍镜下可见海绵状或泡沫细胞的细胞质空泡化,胞核不规则表示细胞变性。这些变化不会发生在健康的动物中,IIRI 组出现相应的粪便排出障碍但体重没有变化。这些数据说明肠道缺血再灌注损伤与后期神经损伤和肠动力改变密切相关。

2. 多肽类激素:大量的研究发现,促胃生长素受体不仅存在免疫细胞的表面,而且在中枢神经系统和肠神经系统中广泛分布。经动物实验表明兴奋性 G 蛋白介导受体的通路可以调节肠道活动状态,激素分泌以及炎症反应过程,而促胃生长素受体就是通过这一通路在肠道发挥作用的。Esfandiyari 等^[18]用屈大麻酚,一种非选择性促胃生长素受体激动剂,进行临床试验来研究它在健康人消化间期的作用效应,发现服用屈大麻酚组有明显的胃排空受阻症状,女性尤其显著,用闪烁荧光测试法发现在小肠和结肠之间没有显著性差异。然而,行胃全切术后^[19]体内血中促胃生长激素水平仍接近术前一半,由此说明人类胃促生长激素主要由头区胃腺分泌。利用免疫细胞化学,原位杂交和免疫电子显微镜技术,最近研究^[20]发现胃促生长激素细胞主要集中在十二指肠和空肠。有趣的是,几乎所有的胃促生长激素细胞能分泌胃动素。进食后^[21]促胃生长素和胃动素呈平行曲线增长,静脉输注^[22]促胃生长素也能引起肠道依赖胃动素的 III 相复合运动。因此促胃生长激素和胃动素两者呈相互协同效应。

促胃生长素促进胃肠运动效应可以为药理学研究提供靶目标,最新研发的一种促胃生长素激动剂

是 TZIP-101。Venkova 等^[23]在两种不同方法建立的小鼠肠梗阻动物模型中进行研究,发现 TZIP-101 促胃肠运动效应具有剂量依赖性。

尽管在肠动力研究领域已有了一些新的突破,但胃肠动力性疾病与各因素之间的关系及发病机制有待进一步探讨,如何把基础研究成果运用于临床,值得我们深思和实践。

参考文献

- Vasina V, Barbara G, Talamonti L, et al. Enteric neuroplasticity evoked by inflammation [J]. *Auton Neumsci*, 2006, 126:264-272.
- Savidge TC, Newman P, Potihoulakis C, et al. Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of S-nitrosoglutathione [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(4):1344-1358.
- Nasser Y, Fernandez E, Keenan CM, et al. Role of enteric glia in intestinal physiology: effects of the gliotoxin fluorocitrate on motor and secretory function [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 291(5):G912-G927.
- 颜蓉, 钟英强. 肠神经胶质细胞与炎症性肠病 [J]. *国际内科学杂志* 2009. 36(8):438-444.
- Burns AJ, Roberts RR, Bornstein JC, et al. Development of the enteric nervous system and its role in intestinal motility during fetal and early postnatal stages [J]. *Semin Pediatr Surg*. 2009 18(4):196-205.
- Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: A review [J]. *J Med Genet*, 2008, 45:1-14.
- Theocharatos S, Kenny SE. Hirschsprung's disease: Current management and prospects for transplantation of enteric nervous system progenitor cells [J]. *Edy Hum Dev*, 2008, 84:801-804.
- Metzger M, Cawell C, Barlow AJ, et al. Enteric nervous system stem cell can be derived from human gut mucosa obtained at endoscopy and used for the treatment of aganglionic gut disorders [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2008. 20 (Suppl 2):11.
- 方秀才. 肠神经系统的基础与临床研究进展 [J]. *临床消化病杂志* 2009. 21(2):103-104.
- Schafer KH, Micci MA, Pasricha PJ. Neural stem cell transplantation in the enteric nervous system: Roadmaps and roadblocks [J]. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:103-12.
- Jones MP, Bratten JR. Small intestinal motility *Curr Opin Gastroenterol*. 2008 Mar;24(2):164-172.
- Lee HT, Hennig GW, Fleming NW, et al. The mechanism and spread of pacemaker activity through myenteric interstitial cells of Cajal in human small intestine [J]. *Gastroenterology*, 2007;132:1852-1865.
- Wallace AS, Burns AJ. Development of the enteric nervous system, smooth muscle and interstitial cells of Cajal in the human gastrointestinal tract [J]. *Cell Tissue Res*, 2005;319-82.
- Tsvilovskyy VV, Zholos AV, Aberle T, et al. Deletion of TRPC4 and TRPC6 in mice impairs smooth muscle contraction and intestinal motility in vivo [J]. *Gastroenterology*. 2009 Oct;137(4):1415-1424.
- McKeown ES, Parry SD, Stansfield R, et al. Postinfectious irritable bowel syndrome may occur after nongastrointestinal and intestinal infection [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2006, 18:839-843.
- Ohlsson B, Veress B, Lindgren S, et al. Enteric ganglionitis and abnormal interstitial cells of Cajal: features of inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13:721-726.
- Silva MA, de Meirelles LR, Bustorff-Silva JM. Changes in intestinal motility and in the myenteric plexus in a rat model of intestinal ischemia-reperfusion [J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42:1062-1065.
- Esfandiyari T, Camilleri M, Ferber I, et al. Effect of a cannabinoid agonist on gastrointestinal transit and postprandial satiation in healthy human subjects: a randomized, placebo-controlled study [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2006, 18:831-838.
- Popovic V, Miljic D, Pekic S, et al. Low plasma ghrelin level in gastrectomized patients is accompanied by enhanced sensitivity to the ghrelin-induced growth hormone release [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90:2187-2191.
- Wierup N, Bjorkqvist M, Westrom B, et al. Ghrelin and motilin are co-secreted from a prominent endocrine cell population in the small intestine [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:3573-3582.
- Schmidt PT, Degerblad M, Lindstrom E, et al. Circulating ghrelin levels after food intake during different phases of the migrating motor complex in man [J]. *Eur J Clin Invest*, 2006, 36:503-508.
- Tack J, Depoortere I, Bisschops R, et al. Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans [J]. *Gut*, 2006, 55:327-333.
- Venkova K, Fraser G, Hoveyda HR, Greenwood-Van Meerveld B. Prokinetic effects of a new ghrelin receptor agonist TZIP-101 in a rat model of postoperative ileus [J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52:2241-2248.