

慢传输型便秘和肠神经系统关系的研究进展

许灵苍 综述 吕志葆 审校

慢传输型便秘 (slow transit constipation, STC) 是一类以结肠动力减弱、结肠传输时间延长为主要特点的顽固性便秘。其主要症状有腹胀、腹痛、大便次数减少、便意消失、大便失禁等^[1]。随着人们生活节奏的加快,精神和心理压力的增加,饮食结构的改变以及社会人口老龄化,STC 在各年龄段的发病率逐年上升,严重影响了人们的生活质量。研究 STC 的病因对指导 STC 的治疗有重大意义。由于 STC 的病因很复杂,是多种因素作用的结果,目前尚未完全弄清楚。本文将从肠神经系统结构和功能的改变来阐述与慢传输型便秘之间的关系。

一、肠神经系统

肠神经系统 (enteric nervous system, ENS) 是一个由大量肠神经元所构成的复杂的神经网络系统。而这些肠神经元主要存在于肠壁的肌间神经丛和黏膜下神经丛中。每一神经丛内部以及两种神经丛之间都有神经纤维相联系^[2]。因为肠神经系统所包含的神经元和神经递质类型的多样性,内部组织连接的复杂性和功能的相对自律性,故有人把它称为“肠脑”^[3]。它和肠外神经相互配合,更好的控制肠道的消化、吸收、分泌、运动等功能。值得注意的是肠道的协调运动也需要肠道平滑肌和 Cajal 间质细胞的共同参与^[4,5]。由此而知,肠神经系统是肠道发挥正常功能的基础,故肠神经系统结构和功能的改变势必导致肠道功能的紊乱,从而引发相应的疾病。

二、慢传输型便秘和肠神经系统的关系

(一) 慢传输型便秘的 ENS 组织和结构研究

近几十年,众多学者对慢传输型便秘的 ENS 进行了大量的研究,发现慢传输型便秘病人的肠神经系统存在一些病理改变。早期,大多数学者在光学显微镜下利用苏木精—伊红染色 (HE) 未发现慢传输型便秘患者的结肠组织存在特异性神经系统异

常,除了有黑色素沉着表现 (后被证明此黑色素沉着表现可能和慢传输型便秘患者的 ENS 异常无关^[6])。但 Wedel 等^[7]利用 HE 染色却发现 STC 病人肠内神经轴突空泡形成,肠肌间神经元缺失和非特异性神经丛退化。Krishnamurthy 等^[8]采用嗜银染色对 12 名便秘患者进行研究,发现嗜银神经元总数减少并伴有形态学的异常,神经元的轴索数目减少,神经节内神经细胞核增多且核大小不一。后来其他学者也利用嗜银染色技术在 SCT 患者中证实了 Krishnamurthy 的发现^[9]。Wedel 等^[10]利用免疫组化技术,采用 PGP9.5 进行标记发现 STC 患者平均每个肠段的神经节面积和神经元数量以及平均每个神经节中神经元的数量在肌间神经丛和深部黏膜下神经丛都明显减少。Bassotti 等^[11]采用 NSE/S100 进行免疫组化标记发现 STC 病人的肠神经节和 Cajal 细胞减少,还发现肠神经元凋亡增加可能是结肠组织神经元减少的原因之一。Wattchow 等^[12]对人类神经蛋白 (Hu) 进行免疫组化标记发现 STC 患者结肠肌间神经丛中总的神经元数量和正常组无显著性差异。但他们还发现,在 SCT 患者中通过乙酰胆碱转移酶 (ChAT) 进行免疫标记的神经元占结肠肌间神经丛中总神经元的百分比下降,而通过一氧化氮合酶 (NOS) 进行免疫标记的神经元所占的百分比却升高。这些改变和 SCT 产生的机制是相符合的。

从以上研究结果可见,STC 很可能与肠神经系统的组织和结构改变有关,进一步说明了 SCT 并非简单的功能性疾病,有可能为器质性疾病^[13]。

(二) 慢传输型便秘的 ENS 递质研究

1. 兴奋性神经递质: 乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach) Ach 是一种常见的经典的兴奋性神经递质。在肠神经系统的乙酰胆碱能神经元中,Ach 是由胆碱和乙酰辅酶 A 在胆碱乙酰移位酶 (ChAT) 的催化作用下合成的。Ach 能兴奋肠道平滑肌,使其收缩幅度、张力、蠕动增加。Wattchow 等^[12]采用免疫组化技术通过对 ChAT (乙酰胆碱能神经元的标志酶) 进行免疫标记发现在 STC 患者结肠肌间神经丛中

乙酰胆碱能神经元所占的百分比正常组低。乙酰胆碱能神经元和 ChAT 的减少会导致 Ach 合成和释放减少。这也说明了在 STC 病人的结肠内 Ach 合成和释放减少。

P 物质 (substance P, SP): SP 神经元属于肽能神经元,在结肠中主要分布于结肠肌层中。其释放的 P 物质是肠道收缩的强促进剂,属于兴奋性神经递质。通过对成人 SCT 患者的研究,大多数学者发现在他们的结肠环形肌中,SP 神经元数量减少。在 SCT 患儿中,也同样发现 SP 神经元数量减少的现象,同时还发现 SP 在结肠环形肌神经纤维中减少的比例存在性别和年龄的差异^[14]。King SK 等^[13]通过多组对比研究发现在人类的结肠环形肌中,SP 神经元的分布密度在末端结肠最高,而整体神经纤维密度在某一年龄段中随着年龄的增长而降低^[15]。约 1/3 的 STC 患儿在近端结肠中有 SP 神经元减少现象,而这种现象比末端结肠更明显^[13]。Tomita R^[16]通过对 SP 的功能进行研究,发现 SCT 患者结肠对 SP 的收缩反应性减低,提示这可能也是导致 STC 的原因之一。

神经降压素 (Neurotensin, NT): 最近,人们发现 NT 也是人类肠道非肾上腺素能非胆碱能兴奋神经递质的一种。它可以通过非肾上腺素能非胆碱能兴奋神经发挥作用,也可以直接作用于结肠的平滑肌,从而增加结肠的收缩频率。Tomita R^[17]通过对 STC 患者的结肠进行研究发现 NT 对非肾上腺素能非胆碱能兴奋神经调节减少是导致 STC 患儿结肠运动功能异常的原因之一。

2. 抑制性神经递质: 一氧化氮 (nitric oxide, NO) NO 是胃肠道神经元所释放的主要抑制性神经递质,能促使肠道平滑肌松弛。NO 在体内必须通过一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 的作用才能生成。生理研究表明在成人的 SCT 患者中 NO 的含量发生变化。其中,大多数研究发现在肌间神经丛和黏膜下神经丛中 NOS 免疫反应性均升高^[9]。Wattchow 等人^[12]在 STC 患者中发现通过一氧化氮合酶 (NOS) 进行免疫标记的神经元占结肠肌间神经丛中总神经元的百分比升高。这说明在 SCT 患者中 NO 释放增加,导致肠道松弛反应更加显著。但是,King SK 等^[13]通过免疫组化技术发现 STC 患儿环形肌中的一氧化氮合酶 (NOS) 免疫反应性神经纤维数量并没有显著改变。他们研究结果的不同可能是因为一位学者关注的是神经元的变化,另有学者关注神经纤维的变化,Tomita R^[18]对 NO 的功能进

行研究,发现由 NO 在 SCT 患者结肠中介导的非肾上腺素能非胆碱能 (NANC) 抑制性神经反射比正常结肠组织强。

血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP): VIP 属肽能神经递质,神经元位于肠肌间神经丛和黏膜下神经丛,主要参与调节肠平滑肌和血管平滑肌舒张,它也是肠神经系统中的一种主要的抑制性神经递质。Cheng L 等^[19]研究发现在 SCT 患者中 VIP 能通过增加 cAMP 的量,来增加结肠的收缩抑制性。但出乎意料的是多数学者对 STC 患者进行研究时,发现抑制性神经递质 VIP 含量降低^[9]。近期,King SK 等^[13]通过对 STC 患儿肝曲的结肠环形肌进行活检,再利用免疫染色技术发现 VIP 的免疫反应性降低。VIP 含量的降低可能降低了结肠的松弛性,破坏了结肠的正常蠕动机制,可能产生假性的梗阻,导致 STC 的发生。

除了以上几种重要的神经递质外,和 SCT 相关的神经递质还要 5-羟色胺、阿片肽、生长抑素、酪酪肽、ATP 等。但它们在 SCT 患者中含量的变化和作用机制有些还存在一定的争议,以及它们之间的相互作用机制还有待进一步研究。

3. 慢传输型便秘的 ENS 受体研究: 速激肽 NK2 受体是速激肽的主要受体之一。在人类结肠中,它除了分布于平滑肌细胞外,还分别于肌间神经丛和黏膜下神经丛中。它对非肾上腺素能非胆碱能兴奋性在肠道的传播过程起重要的作用。它是 P 物质的高亲和性受体。故它的结构和功能异常可能会诱发一些列肠道疾病。Stanton 等^[20]通过研究发现 STC 患者缺乏由速激肽 NK2 受体所介导兴奋性传导。

酪氨酸激酶 C 是神经营养因子-3 (NT-3) 的高亲和性受体,通过和酪氨酸激酶 C 结合,NT-3 能促使神经胶质细胞和神经元细胞的生长,增强神经突触的延伸。故在 SCT 患者体内酪氨酸激酶 C 表达减少,可能会影响肠神经系统的正常发育,这可能也是导致 STC 的病因之一。

4. 慢传输型便秘的 ENS 营养因子研究: 神经元在生长、发育和受损时的修复依赖于多种营养因子的作用,其中胶质细胞源性营养因子 (GDNF) 在促进神经元的生长、分化和修复方面被认为是最有潜力的营养因子。通过动物实验发现胶质细胞源性营养因子作用减弱,这可能是导致 SCT 的原因之一^[21]。神经营养因子-3 (Neurotrophin-3, NT-3) 作为肠道神经的另一营养因子,它能调节酪氨酸激酶

C 表达。研究发现发挥神经营养因子-3 和酪氨酸激酶 C 之间的协同作用,对人类肠神经系统的正常发育有着重要的作用。

慢传输型便秘是一种病因复杂的疾病,在成人中以女性发病为主。但在儿童中,SCT 的发病率尚未发现有明显的性别差异^[1,14]。成人和儿童的 SCT 的症状相似,但是肠神经系统病因学可能存在差异。故需要我们对 SCT 患儿的肠神经系统进行长期的随访和研究。除此之外,粘膜下神经丛的运动神经的功能对于 SCT 潜在性的作用,以及可能导致 SCT 的神经递质的作用机理,也需进一步研究。相信在不久的将来,STC 在肠神经系统方面的病因学研究会取得突破性进展,从而指导临床上 SCT 的治疗。

参考文献

- Hutson JM, Chase JW, Clarke MC, et al. Slow-transit constipation in children: our experience[J]. *Pediatric Surgery International*, 2009, 25(5):403-406.
- Feichter S, Meier-Ruge WA, Bruder E. The histopathology of gastrointestinal motility disorders in children[J]. *Seminars in Pediatric Surgery*, 2009, 18(4):206-211.
- Metzger M. Neurogenesis in the enteric nervous system[J]. *Archives Italiennes de Biologie*, 2010, 148:73-83.
- Huizinga JD, Martz S, Gil V, et al. Two Independent Networks of Interstitial Cells of Cajal Work Cooperatively with the Enteric Nervous System to Create Colonic Motor Patterns[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2011, 5:93.
- Quigley EMM. What we have learned about colonic motility: normal and disturbed[J]. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2010, 26(1):53-60.
- Villanacci V, Bassotti G, Maurer CA, et al. Is pseudomelanosis coli a marker of colonic neuropathy in severely constipated patients? [J] *Histopathology*, 2006, 49(2):132-137.
- Wedel T, Spiegler J, Soellner S, et al. Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon[J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(5):1459-1467.
- Krishnamurthy S, Schuffier MD, Rohrmann CA, et al. Severe idiopathic constipation is associated with a distinctive abnormality of the colonic myenteric plexus[J]. *Gastroenterology*, 1985, 88(1):26-34.
- Knowles CH, Farrugia G. Gastrointestinal neuromuscular pathology in chronic constipation[J]. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2011, 25(1):43-57.
- Wedel T, Roblick UJ, Ott V, et al. Oligoneuronal hypoganglionosis in patients with idiopathic slow-transit constipation[J]. *Dis Colon Rectum*, 2002, 45(1):54-62.
- Bassotti G, Villanacci V, Maurer CA, et al. The role of glial cells and apoptosis of enteric neurones in the neuropathology of intractable slow transit constipation[J]. *Gut*, 2006, 55(1):41-46.
- Wattchow D, Brookes S, Murphy E, et al. Regional variation in the neurochemical coding of the myenteric plexus of the human colon and changes in patients with slow transit constipation[J]. *Neurogastroenterology & Motility*, 2008, 20(12):1298-1305.
- King SK, Sutcliffe JR, Ong SY, et al. Substance P and vasoactive intestinal peptide are reduced in right transverse colon in pediatric slow-transit constipation[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22:883-892, e234.
- Yik YI, Farmer PJ, King SK, et al. Gender differences in reduced substance P (SP) in children with slow-transit constipation[J]. *Pediatric Surgery International*, 2011, 27(7):699-704.
- Southwell BR, Koh TL, Wong SQ, et al. Decrease in nerve fibre density in human sigmoid colon circular muscle occurs with growth but not aging[J]. *Neurogastroenterology & Motility*, 2010, 22(4):439-e106.
- Tomita R. Regulation of the peptidergic nerves (substance P and vasoactive intestinal peptide) in the colon of women patients with slow transit constipation: an in vitro study[J]. *Hepatogastroenterology*, 2008, 55(82-83):500-507.
- Tomita R, Igarashi S, Fujisaki S, et al. The effects of neurotensin in the colon of patients with slow transit constipation[J]. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54(78):1662-1666.
- Tomita R, Fujisaki S, Ikeda T, et al. Role of nitric oxide in the colon of patients with slow-transit constipation[J]. *Dis Colon Rectum*, 2002, 45(5):593-600.
- Cheng L, Biancani P, Behar J. Progesterone receptor A mediates VIP inhibition of contraction[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298:433-439.
- Stanton MP, Hengel PT, Southwell BR, et al. Cholinergic transmission to colonic circular muscle of children with slow-transit constipation is unimpaired but transmission via NK2 receptors is lacking[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2003, 15:669-678.
- Li YL, LV B, Fan YH. The expression of glial cell line-derived neutrophil factor and its effect on colonic transit function in slow transit constipation rats[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2009, 48(9):752-755.