

功能性消化不良发病机制研究进展

王治铭 伍丽萍 孙晓滨 董培雯 王 琮 刘 蕾

摘 要 功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是最常见的功能性胃肠道疾病,其病理机制尚未完全阐明。该疾病的发病可能与胃肠运动异常、内脏高敏感、遗传因素、精神、心理以及社会因素、幽门螺杆菌感染、脑肠轴功能紊乱、肠道微生态失衡、十二指肠屏障受损与微炎症等因素密切相关。本文结合最新的国内外研究进展,对 FD 的发病机制做一综述。

关键词 功能性消化不良 十二指肠 发病机制 综述

中图分类号 R57 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.06.037

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是指起源于胃、十二指肠区域,具有上腹部疼痛、餐后饱胀不适、早饱、上腹烧灼感等症状,但缺乏解释症状的器质性、系统性或代谢性疾病证据的一组临床综合征。根据罗马 IV (2016) 标准,诊断前上述症状出现至少 6 个月,近 3 个月满足以上标准^[1]。基于症状发生的病理生理基础,功能性消化不良分为两个亚型,即餐后不适综合征 (postprandial distress syndrome, PDS) 和上腹疼痛综合征 (epigastric pain syndrome, EPS),患者可同时存在 PDS 和 EPS。FD 是临床常见的功能性胃肠疾病,西方国家的发生率约为 10% ~ 40%, 亚洲国家的发生率约为 5% ~ 30%^[2]。该疾病通常病程迁延,病情反复,给患者身心健康和生活质量带来极大影响,医疗费用增加,生产力下降,给家庭和社会带来沉重的经济负担。

FD 病因和发生机制目前尚未完全阐明,但是普遍认为,FD 的发病是由多因素共同参与的过程^[2]。既往综述对胃肠运动异常、内脏高敏感、遗传、精神心理社会、Hp 感染、脑肠轴等因素与 FD 之间的关联进行了探讨。近年来有研究表明肠道菌群与 FD 相关,十二指肠微炎症、屏障完整性受损、通透性增加和肥大细胞脱颗粒逐渐受到重视,笔者将在下面的内容中,结合最新的国内外研究进展,对功能性消化不良的发病机制进行深入探讨,以期探索 FD 有效治疗途

径,进一步指导临床实践。

一、胃肠运动异常

胃肠运动异常是公认的 FD 发病机制之一。胃肠运动异常主要包括胃电活动异常、消化间期移行运动复合运动 (migrating motor complex, MMC) 异常、容受性舒张受损、胃排空功能改变等类型。通过一种非侵入性检测方法高分辨率胃电图 (high-resolution electrogastrography, HR-EGG) 可以观察到胃电活动异常与 FD 患者的症状如腹痛的严重程度相关^[3]。消化间期胃和小肠的主要运动形式为 MMC,即在清醒空腹状态下胃肠出现的静息与收缩循环往复的周期性运动。MMC 的作用是将肠腔内容物和细菌移向远端肠道,是抑制胃肠细菌过度生长的重要机制之一。在部分 FD 患者中可以观察到 MMC 受损,这些患者的 MMC 展现出异常的时相性与移行性,这种异常运动模式可能引起或加重餐后消化不良症状^[4]。容受性舒张是指进食后胃底反射性扩张以容纳食物,约 40% 的 FD 患者容受性舒张功能下降,进而产生早饱、餐后饱胀等症状^[2,5]。胃排空指食物经胃到达十二指肠的过程,20% ~ 50% 的 FD 患者存在胃排空延迟,胃排空延迟与早饱、恶心、呕吐等症状相关,而胃排空加速较为少见,胃排空加速患者可见餐后空腹胃容积比 (volume ratio, VR) 下降,对这一部分患者使用促胃动力药可能会加重病情,临床诊治应加以注意^[6,7]。

二、内脏高敏感

FD 患者对正常生理刺激出现不适感以及对伤害性刺激的阈值明显偏低或反应强烈,称为内脏高敏感,这些刺激以机械性扩张和化学性刺激为主。FD 患者中约有 35% ~ 50% 存在内脏高敏感度,高敏感与餐后上腹疼痛、打嗝和体重减轻有关^[5]。Simrén

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (81700467)

作者单位:610031 成都,西南交通大学附属医院 (王治铭、伍丽萍、孙晓滨、董培雯、王琮);610031 四川省成都市第三人民医院消化内科 (董培雯、王琮);610031 重庆医科大学附属成都第二临床医学院实验医学研究部 (刘蕾)

通讯作者:伍丽萍,副主任医师,硕士生导师,电子信箱:wuliping1985116@163.com

等^[8]对包括 FD 和肠易激综合征(IBS)在内的 5 组患者的综合分析证实了内脏敏感程度与疼痛等症状严重程度相关性。Di Stefano 等^[9]使用胃测压器评估受试者胃部感觉运动,发现与健康对照组比较,FD 患者机械压力阈值明显下降,且 PDS 空腹和餐后胃部高敏感发生率均高于 EPS。部分 FD 患者对酸、脂类、胆汁酸、辣椒素等化学性刺激呈高反应性,向健康对照组和 FD 患者的胃或十二指肠中输入酸可诱导消化不良症状的出现,且 FD 患者症状严重程度明显高于健康对照组,即内脏敏感度越高,FD 症状越严重,故认为针对内脏高敏感进行靶向干预,有望成为 FD 治疗新策略^[10]。

三、遗传因素

家族中 FD 患者的聚集提示 FD 的发病受遗传因素的影响。近年来,越来越多的证据表明 FD 的发病与遗传易感性密切相关,如 G 蛋白 $\beta 3$ 亚基(GN $\beta 3$)、5-羟色胺转运体(又称血清素转运体)等相关基因可能与 FD 发病有关联。

G 蛋白是体内重要的细胞内转导分子,编码其 $\beta 3$ 亚基的 GN $\beta 3$ 基因存在多个多态性位点,Saito 等^[11]研究发现,GN $\beta 3$ 基因多态性与消化不良症状的严重程度之间存在显著联系。5-羟色胺转运体是一种负责传送突触间隙的 5-羟色胺到突触前神经元的单胺转运蛋白,由 SLC6A4 基因编码,既往众多研究显示 SLC6A4 基因多态性与 FD 相关,5-羟色胺转运体基因连锁多态区(5-hydroxytryptamine transporter gene-linked polymorphic region,5-HTTLPR)产生 S(短)及 L(长)等位基因,在研究 5-HTTLPR 基因多态性时,发现亚洲人群拥有更多 S 等位基因,高加索人群 L 基因频率较高,而 L 基因与 PDS 的易感性显著相关^[12]。以上研究阐明从基因层面思考 FD 不同亚型的发病机制,针对特定基因型的检测和治疗可能是未来有关 FD 研究的一个方向。

四、精神、心理以及社会因素

FD 是全球范围内常见的功能性疾病,作为一种身心疾病,以慢性、持续性、易反复发作为其特点,虽然是非致命性疾病,但患者生命质量下降。研究表明,FD 患者常常伴有焦虑、抑郁、睡眠障碍等精神症状^[13]。因症状严重影响日常生活和工作,就诊次数多和医疗耗费高,给个人和社会带来巨大经济损失和负担。一项基于罗马 IV 标准的大型横断面调查显示抗抑郁药使用与 PDS 呈负相关,提示心理干预及抗焦虑或抗抑郁治疗对改善 FD 患者症状可能有一定

作用^[14]。

精神、心理以及社会因素与 FD 的关系可表现为:(1)各种外界因素如压力性生活事件作用于大脑,对中枢神经系统结构和功能产生影响,再通过脑-肠轴双向调节机制影响胃肠道运动、感觉和免疫功能,进而参与 FD 各项症状的演变。(2)FD 患者有明显的精神质、内向性及神经质等人格特质^[2]。FD 作为一种脑肠信号转导异常的综合模型,在其诊断和治疗方面有必要采用一种生物-心理-社会学方法。

五、幽门螺杆菌感染

研究表明,FD 与幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染有一定相关性。Hp 相关的消化不良(helicobacter pylori associated dyspepsia, HPD)现在不属于 FD,是一个独立的分类,其特点是对 Hp 根除治疗有持续反应 > 6 个月。既往研究认为,Hp 感染参与 FD 发病的主要机制可能通过影响胃部炎症反应、增加胃泌素释放和胃酸分泌进而影响胃排空功能,导致胃肠道神经形态和功能的变化,最终引发腹痛等症状。近年来研究发现,Hp 阳性 FD 患者较阴性者存在较高焦虑情绪,并且血浆中降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide,CGRP)水平较高^[15]。CGRP 是脑肠轴包含的神经肽之一,对胃肠敏感度、胃肠运动和免疫炎症反应等有调节作用,并可影响精神、心理状态,该研究提示 Hp 感染可能与 FD 患者异常心理因素相关。

六、脑肠轴功能紊乱

脑肠轴是胃肠道与大脑相互作用的双向调节轴。一方面,各种精神、心理因素、社会应激等作用于中枢神经系统(central nervous system, CNS),经自主神经系统(central nervous system, ANS)和肠神经系统(enteric nervous system, ENS)对胃肠激素分泌产生影响,进而对胃肠感觉和运动进行调节;另一方面,胃肠道接受各种刺激后通过 ENS 和迷走神经对中枢产生反作用,引发各种变化。脑肠轴在 FD 发病机制中有着重要的地位。

大脑皮质是感觉分析的最高级中枢,多项研究表明 FD 患者存在大脑区域结构异常、大脑皮质内脏感觉分析及处理功能异常^[16,17]。ANS 可分为交感和副交感神经两条途径,有研究发现大约 1/2 的 FD 患者交感神经系统活动增强,而约 1/3 的 FD 患者副交感神经系统则趋于抑制,这种异常的神经活动模式在上消化道会导致胃动力和胃酸分泌下降,在下消化道则引发诸如蠕动减弱、上腹部不适、食欲不振和便秘等

症状^[18]。ENS 是由胃肠道壁(包括胰和胆囊)内的神经元、神经递质和蛋白质及其支持细胞所组成的网状结构系统,研究发现 FD 患者黏膜下神经丛功能受损,其机制可能是嗜酸性粒细胞和肥大细胞募集并脱颗粒,促进细胞因子的释放,进而对神经功能产生影响^[19]。

脑肠轴通过 CNS、ANS、ENS 等途径,与 FD 胃肠运动异常、内脏高敏感及免疫激活等发病机制相关联,未来可以从脑肠轴角度进一步研究 FD 发病机制和治疗方法。

七、肠道微生态失衡

肠道菌群(gut microbiota, GM)是指定植在人体消化道中的所有微生物菌落。健康人体胃肠道中大约有 100 万亿微生物,包括细菌、真菌、原生生物和病毒等,它们共同构成的微生物生态系统是维持宿主体内动态平衡的重要因素。目前认为,肠道菌群对神经系统的发育和功能调节有重要作用,可能与多种神经功能如精神、心理改变、应激反应相关联^[20]。近年来研究发现,FD 患者存在肠道菌群失调^[21]。与 FD 症状及其严重程度有关的病原体有拟杆菌、酸杆菌等,而普氏菌、维管菌和放线菌数量与 FD 的发生呈负相关^[21,22]。

肠道菌群失调引发 FD 的具体机制尚不清楚,或许与碳水化合物的异常发酵引起肠腔扩张,肠道通透性增加和易感宿主的免疫反应等相关,样本量、个体异质性、饮食差异等都可能对结论产生影响,需要进一步的研究确定 FD 与肠道菌群的关系。详细研究胃肠道微生物的作用及其在各种条件下的变化,包括炎症、压力、焦虑和过敏,可能有助于深入了解 FD 的发病机制。以上这些研究也为包括益生菌疗法和粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗在内的微生物定向治疗提供了理论依据。

八、十二指肠屏障受损与微炎症

FD 患者十二指肠出现微炎症(肥大细胞和嗜酸性粒细胞浸润)和屏障功能障碍,提示 FD 的发病机制可能与之相关^[23]。多项基础研究证实了 FD 患者存在屏障受损,表现为十二指肠上皮细胞间连接蛋白,如紧密连接蛋白(ZO-1 和 Occludin)、黏附连接(β -catenin 和 E-cadherin)和桥粒(desmoglein-2)的表达降低及细胞旁通透性增加^[24,25]。这些发现与早期对活检样本的研究一致,活检样本显示,随着免疫细胞浸润,经皮阻力降低,屏障通透性增加,且细胞间连接蛋白的表达水平,通透性增加的程度和低度十

二指肠炎症的严重程度密切相关^[26]。最近一种新的测量十二指肠和空肠基线阻抗(baseline impedance, BI)的方法显示,与健康对照比较,FD 患者的 BI 显著降低,显示其小肠黏膜完整性受损,通透性增加。BI 的测量或许可以用作诊断和随访 FD 患者的一种新方法^[27]。

既往研究显示急性心理应激可通过肥大细胞激活增加十二指肠黏膜通透性^[28]。在 FD 患者中可以观察到肥大细胞数量与胃黏膜通透性增加幅度呈正比^[29]。同样,十二指肠嗜酸性粒细胞增多与 FD 的发生风险呈正相关,在 PDS 亚型中这种关联尤其明显,与健康对照组比较,FD 患者的十二指肠嗜酸性粒细胞数量明显增加^[30]。Fan 等^[19]提出的一种新的有关 FD 的疾病模型表明,在具有遗传倾向的人中,食物中的过敏原或急性感染或抗菌治疗可以诱导胃肠道屏障破坏和抗原呈递,从而导致辅助性 T 细胞 2 型(T helper 2, Th2)细胞活化,Th2 诱导的趋化因子-3 参与募集嗜酸性粒细胞。在这种炎症环境中,过量的嗜酸性粒细胞脱颗粒,导致黏膜下神经纤维的损伤并引起不适和疼痛。十二指肠炎症进一步导致通透性丧失、免疫激活增强和嗜酸性粒细胞募集,促进小肠归巢 T 细胞的释放以及肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-4 等细胞因子的释放,导致胃肠道高敏感、胃十二指肠功能障碍以及焦虑等肠外表现。以上研究表明,以十二指肠为中心的屏障完整性受损以及微炎症在 FD 的发病机制中起着重要作用。

九、展望

功能性消化不良的发病机制包括胃肠动力异常、内脏高敏感、遗传因素、精神、社会以及心理因素、肠道菌群失调、脑肠轴功能紊乱、十二指肠屏障受损与微炎症等。以上导致 FD 患者症状出现的因素大致可分为 3 类,即 A 区包括遗传、胃肠道感染和早期不良事件,特别是应激事件;B 区包括许多其他因素,如肠道微生物、胃肠激素和饮食因素等通过作用于十二指肠进而影响 C 区;C 区包括直接导致 FD 症状的生理异常,即胃肠运动异常和内脏高敏感。在这个模型中,可以认为十二指肠是 FD 的致病中心。FD 的未来药物开发可着眼于十二指肠病理学,而不仅仅是胃动力障碍等下游后果;未来的临床分类系统应包括不同的病理生理机制,以便进行针对性的而不仅仅是基于症状的治疗。相信在不远的将来,FD 的预防和临床诊治将会取得进一步的发展。

参考文献

- 1 Stanghellini V, Chan F, Hasler W, *et al.* Gastroduodenal disorders [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1380 – 1392
- 2 Enck P, Azpiroz F, Boeckstaens G, *et al.* Functional dyspepsia [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17081
- 3 Gharibans AA, Coleman TP, Mousa H, *et al.* Spatial patterns from high – resolution electrogastronomy correlate with severity of symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(13): 2668 – 2677
- 4 Takahashi T. Mechanism of interdigestive migrating motor complex [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2012, 18(3): 246 – 257
- 5 Koduru P, Irani M, Quigley EMM. Definition, pathogenesis, and management of that cursed dyspepsia [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(4): 467 – 479
- 6 Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? [J]. *Gut*, 2014, 63(12): 1972 – 1978
- 7 Park SY, Acosta A, Camilleri M, *et al.* Gastric motor dysfunction in patients with functional gastroduodenal symptoms [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(11): 1689 – 1699
- 8 Simrén M, Törnblom H, Palsson OS, *et al.* Visceral hypersensitivity is associated with GI symptom severity in functional GI disorders: consistent findings from five different patient cohorts [J]. *Gut*, 2018, 67(2): 255 – 262
- 9 Di Stefano M, Miceli E, Tana P, *et al.* Fasting and postprandial gastric sensorimotor activity in functional dyspepsia: postprandial distress vs epigastric pain syndrome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(10): 1631 – 1639
- 10 Oshima T, Okugawa T, Tomita T, *et al.* Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(1): 175 – 182
- 11 Saito YA, Locke GR, Almazar AE, *et al.* Polymorphisms of 5 – HTTLPR and GN by direct acid and water infusion treatment in functional dyspepsia: a study from the functional dyspepsia treatment trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(6): 903 – 909
- 12 Toyoshima F, Oshima T, Nakajima S, *et al.* Serotonin transporter gene polymorphism may be associated with functional dyspepsia in a Japanese population [J]. *BMC Med Genet*, 2011, 12: 88
- 13 Li Y, Gong Y, Li Y, *et al.* Sleep disturbance and psychological distress are associated with functional dyspepsia based on Rome III criteria [J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18(1): 133
- 14 Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, *et al.* Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom – based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross – sectional population – based study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(4): 252 – 262
- 15 金美林, 杨娜娜, 邵佳凯, 等. 幽门螺杆菌感染对功能性消化不良患者的自主神经功能和降钙素基因相关肽的影响[J]. *中国医学科学院学报*, 2020, 42(3): 313 – 318
- 16 Liu P, Wang G, Zeng F, *et al.* Abnormal brain structure implicated in patients with functional dyspepsia [J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(2): 459 – 466
- 17 Chen Y, Wang R, Hou B, *et al.* Regional brain activity during rest and gastric water load in subtypes of functional dyspepsia: a preliminary brain functional magnetic resonance imaging study [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24(2): 268 – 279
- 18 Tominaga K, Fujikawa Y, Tsumoto C, *et al.* Disorder of autonomic nervous system and its vulnerability to external stimulation in functional dyspepsia [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2016, 58(2): 161 – 165
- 19 Fan K, Talley NJ. Functional dyspepsia and duodenal eosinophilia: a new model [J]. *J Dig Dis*, 2017, 18(12): 667 – 677
- 20 何旭霞, 李景南. 肠道菌群对脑 – 肠轴和功能性消化不良的影响[J]. *胃肠病学*, 2018, 23(10): 622 – 625
- 21 Zhong L, Shanahan ER, Raj A, *et al.* Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine [J]. *Gut*, 2017, 66(6): 1168 – 1169
- 22 Igarashi M, Nakae H, Matsuoka T, *et al.* Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2017, 4(1): e000144
- 23 Du L, Chen B, Kim JJ, *et al.* Micro – inflammation in functional dyspepsia: a systematic review and Meta – analysis [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(4): e13304
- 24 Taki M, Oshima T, Li M, *et al.* Duodenal low – grade inflammation and expression of tight junction proteins in functional dyspepsia [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(10): e13576
- 25 Lee JY, Kim N, Choi YJ, *et al.* Expression of tight junction proteins according to functional dyspepsia subtype and sex [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2020, 26(2): 248 – 258
- 26 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
- 27 Nakagawa K, Hara K, Fikree A, *et al.* Patients with dyspepsia have impaired mucosal integrity both in the duodenum and jejunum: in vivo assessment of small bowel mucosal integrity using baseline impedance [J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(3): 273 – 280
- 28 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
- 29 Ji R, Wang P, Kou GJ, *et al.* Impaired gastric mucosal integrity identified by confocal endomicroscopy in *Helicobacter pylori* – negative functional dyspepsia [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2020, 32(1): e13719
- 30 Sarkar MAM, Akhter S, Khan MR, *et al.* Association of duodenal eosinophilia with *Helicobacter pylori* – negative functional dyspepsia [J]. *Arab J Gastroenterol*, 2020, 21(1): 19 – 23

(收稿日期: 2020 – 12 – 28)

(修回日期: 2021 – 01 – 06)