

- [21] 吴晓峰,王科,武正山.组织芯片检测肝细胞肝癌中 ARF6 蛋白的表达及临床意义[J].南京医科大学学报:自然科学版,2012,32(12):1696-1699.
- [22] 邱伟,周钢桥,贺福初.基质金属蛋白酶及其基因多态性与肝癌的发生发展[J].医学分子生物学杂志,2007,4(4):324-327.
- [23] 王德胜,窦科峰,李开宗,等.溶血磷脂酸通过 Rho 信号转导途径增强肝癌细胞的侵袭转移[J].中华医学杂志,2006,86(6):399-402.
- [24] 马文敏,姜泊,赖卓胜,等.大肠侧向发育型肿瘤细胞株 ADP-核糖基化因子 1 的表达及其意义[J].癌症,2005,15(12):1696-1699.
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.15.043

249(6):690-694.

- [25] Xu X, Prestwich GD. Inhibition of tumor growth and angiogenesis by a lysophosphatidic and antagonist in an engineered three dimensional lung cancer xenograft model [J]. Cancer, 2010, 116(7):1739-1750.
- [26] 陶晨洁,吕广梅,龚涌灵.内皮分化基因受体介导溶血磷脂酸在人胰腺癌的作用及其机制[J].中华胰腺病杂志,2012,12(3):216-218.

(收稿日期:2014-11-15 修回日期:2015-02-17)

精神心理因素与功能性消化不良的相关性研究进展

杨昌妮 综述,刘纯伦[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院消化内科 400016)

[关键词] 功能性消化不良;精神心理因素;心理干预

[中图分类号] R572

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)15-2129-03

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种最常见的功能性胃肠疾病。欧美发达国家成年人发病率 19%~41%,我国消化不良患者约占普通内科门诊的 10%,占消化内科门诊的 50%^[1]。随着社会经济的快速发展,中国 FD 的发病率呈上升趋势。目前治疗 FD 的常用药物(如抑酸剂、促动力药物)及治疗方法可一定程度上缓解 FD 患者症状,但总的治疗效果不尽人意,其主要原因是 FD 的发病机制尚不完全清楚。越来越多的资料表明:FD 的发生除了与胃肠动力障碍、内脏高敏感性、幽门螺杆菌感染和脑-肠轴等因素有关外,精神心理因素与 FD 的发生、发展密切相关。近年来,精神心理因素与 FD 相关性研究取得了较大的进展,本文就此作一综述。

早在 1880 年“美国心理学之父”William James 和丹麦生理-心理学家 Carl Lange 发现情绪变化与疾病的关系,并提出:自主的情绪反应可诱发躯体的变化,而躯体的这些变化可以反馈到大脑^[2]。1884 年 Stiller 发现 60%~70%的胃不适患者可能存在“神经/心因性消化不良”,并提出“心因性消化不良”概念^[3]。1909 年 Walter 提出“舒适的感觉和内心的平静是正常的消化基础,而不适和心理冲突可能会干扰消化”^[4]。1930 年心理卫生医师开始制订心理卫生量表,对心理情绪作了量化,发现在精神心理疾病的患者中也存在消化不良症状;在之后的几十年中,社会心理学、病理生理学及分子生物学等学科的迅速发展,促进了人们对精神心理因素在疾病发生发展中作用的认识,人们越来越多地关注社会心理因素与躯体疾病之间的相关性^[5]。1977 年 Engel 提出生物-心理-社会医学模式,他强调对疾病的诊断及治疗应从单纯的生物因素扩大到人的社会和心理因素。2002 年世界胃肠病学大会提出“心因性动力病”,从神经胃肠病学角度阐述了身心疾病(焦虑、抑郁、疑病症和应激诱发的疾病等)相关的情感综合征可能引起胃肠动力障碍的理论。2006 年 Rome III FD 诊断标准的发布进一步推动了 FD 的相关研究,并在精神心理因素与 FD 的发病机制相关性及其治疗方面取得了较大进展。

1 精神心理因素与 FD 的发病机制

近年来研究表明,精神心理因素通过自主神经系统、脑-肠轴及神经内分泌系统影响胃肠道感觉及运动功能,导致 FD 相关症状的发生。

1.1 精神心理因素与自主神经系统调节 自主神经系统的平衡不仅在正常消化和胃肠动力的调节中具有重要的作用,也参与胃肠道对精神心理因素刺激的反应。一些间接的证据表明:精神心理因素尤其是心理应激会通过自主神经功能影响胃肠道功能,导致 FD。如抑郁和焦虑使迷走神经张力降低导致胃肠道蠕动减慢。抑郁、恐惧及应激等情绪状态下,胃肠道排空时间显著延长,使患者产生上腹饱胀感等。其机制是:精神心理障碍破坏了大脑边缘系统与下丘脑之间的平衡,导致自主神经功能紊乱,使迷走神经张力及环形肌收缩力降低,胃收缩频率和传导速度减慢,导致胃排空障碍或胃运动减弱。此外,长期过度的精神紧张、劳累等使迷走神经反射性亢进,胃酸分泌增加,导致酸相关症状,如空腹时上腹部不适或疼痛、进食后减轻^[6]。这可能是迷走神经的过度激活增加胃肠的蠕动,促进消化道腺体的分泌,并且对消化道的黏膜病变形成和黏膜保护作用产生影响。这可能是精神心理障碍患者使用抑酸剂后胃肠道不适症状缓解的原因之一。

1.2 精神心理因素与胃感觉高敏性 近年来的研究结果显示:胃感觉高敏性消化不良的患者内脏痛觉阈值降低,导致患者产生餐后上腹部饱胀或疼痛、早饱及嗳气等症状。精神心理因素和胃感觉(内脏敏感性)与 FD 的症状密切相关。有报道,FD 中存在胃膨胀高敏性的患者在西方国家和韩国分别是 34%和 37.5%。Van 等^[7]调查发现:FD 患者中焦虑水平与胃灵敏性阈值和胃高敏性存在负相关性,性虐待和躯体化分别与胃不适阈值降低和增加有关(即超敏感性和低敏感性)。焦虑和抑郁情绪还可以降低患者内脏痛觉的阈值,使患者对正常的生理运动感知为异常的症状。当躯体化和精神心理因素被控制后,可以缓解 30%的胃不适症状。目前有关中国 FD 患者内

脏高敏感情况及其特点的相关研究较少,有待深入研究。

1.3 精神心理因素与脑-肠轴调节 脑-肠轴(中枢神经-肠神经-脑肠肽)是胃肠功能调节的重要环节。外在刺激或胃肠内信息通过神经链接与高级神经中枢相连,影响胃肠感觉、动力和分泌等;胃肠症状也通过脑-肠轴对情绪和行为起作用,即所谓的“脑-肠互动”^[8]。一方面,情感活动及应激引起不同的脑肠肽反应,造成胃肠运动功能失调导致内脏高敏性;另一方面,内脏感受器捕获的刺激信息又上行传入中枢神经系统,由其调控并做出回应^[9]。精神心理因素和应激通过影响脑-肠轴导致消化功能异常,尤其在心理应激状态下肠神经的敏感性增加。负性生活事件使胃肠道功能障碍,而胃肠道不适症状反过来影响患者的精神情绪,从而产生恶性循环导致症状反复甚至加重。精神心理因素影响中枢神经系统调控过程导致 FD 的发生。

一些非侵入性的功能性脑成像技术的出现,如功能性磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、正电子发射断层扫描技术(positron emission tomography, PET)和单光子发射计算机断层扫描技术(single photon emission computerized tomography, SPECT)等,促进了精神心理因素通过脑-肠轴影响中枢神经系统调控机制的深入研究。大脑边缘系统和额叶等神经结构参与脑-肠神经网络联系,特别是迷走背丛与前脑、脑干内神经中枢的广泛联系,这可能是情绪状态、心理社会应激因素影响胃肠功能的机制^[10]。采用 fMRI 技术对内脏性疼痛和躯体性疼痛进行比较发现:内脏和躯体的疼痛性刺激激动了一个相似的神经网络,包括次级躯体感觉区、顶叶皮质、丘脑、基底节和小脑等,内脏性的疼痛而非躯体性的疼痛激动了两侧初级躯体感觉皮质的下部、两侧初级运动皮质及扣带回前部的区域^[11]。采用 PET 技术进行胃扩张与脑皮质激动区域的研究发现:随着扩张刺激增加,在丘脑、双侧岛叶、扣带回前部皮质、尾状核、脑干导管周围灰质、小脑及枕部皮质均可观察到激动的增加^[12],这提示胃扩张激动的区域与处理躯体性疼痛的区域有相关性,支持中枢神经具有一个共同的疼痛网络的观点。采用新型影像技术进一步寻找精神心理因素通过脑-肠轴导致 FD 的发生或发展的证据是今后的研究方向。

1.4 精神心理因素与神经内分泌系统功能异常 在生理状态下,肾上腺分泌的皮质酮对下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴有负反馈抑制作用,在心理应激情况下,下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素及促肾上腺皮质激素分泌增多,最终造成皮质酮或糖皮质激素分泌过多,HPA 轴的负反馈机制失调,促肾上腺皮质激素释放激素、促肾上腺皮质激素、皮质酮释放水平持续升高,使 HPA 轴亢进导致胃肠道损伤。如 HPA 轴兴奋造成胃肠道小血管痉挛使胃黏膜坏死及导致机体对外源性应激因子的易感性增加。而皮质酮促进胃酸分泌而使胃黏液分泌减少^[13]。另有研究表明:抗抑郁药能提高 HPA 轴的稳定性,减缓机体对应激的反应性,并参与中枢认知功能的调节^[10]。这不仅为抗抑郁药应用于胃肠病的治疗提供了理论依据,更为治疗功能性胃肠疾病的新药开发提供了新的靶点。

2 精神心理因素与 FD 的治疗

FD 的发生是多种因素相互作用的结果,合理有效的治疗方案应全面综合身心因素和个体化。

2.1 心理干预 在一些顽固或精神症状较重的 FD 患者,特别是反复就诊、重复不必要检查的患者,除一般的药物治疗外,心理干预对缓解症状和提高生活质量是有益的。一项前瞻性随机对照试验表明:相比单纯的药物治疗,联合心理干预(放松

疗法或认知行为疗法)对顽固性 FD 患者有较好的长期效果,其中认知行为疗法可有效控制焦虑和抑郁症状^[14]。Soo 等^[15]对各种心理干预治疗的系统评价表明:包括心理表演疗法、认知行为疗法、放松疗法、意象引导、催眠疗法等可使 FD 的症状得到不同程度改善;并可提高临床治愈率,减少复发,改善生活质量,为患者节省大量的医疗费用。Haaq 等^[16]发现:中药联合认知行为疗法或肌肉松弛疗法与单纯的中药治疗相比,能更显著地改善患者的不适症状。Moser^[17]发现心理干预优于常规的药物治疗。随着精神心理因素在 FD 发病机制中作用的深入研究,越来越多的医师意识到对部分 FD 患者有必要进行心理治疗。目前极少有消化科医师有心理治疗的资质,多数患者并不愿接受心理卫生医师进行心理治疗,吸收精神科参与开展多学科联合门诊是今后的必然选择。目前有关心理干预治疗 FD 的临床研究报道较少,仍缺乏足够证据证实心理干预对 FD 有效,有待设计良好的大样本的试验予以明确。

2.2 抗焦虑抑郁治疗 一项在健康志愿者的随机对照试验表明:三环类抗抑郁药如多虑平作用于皮层下中枢,具有镇定、抗隐匿型抑郁及安眠作用,能减少快速动眼期睡眠,而该期与胃酸产生和胃活动过度有关,故抗抑郁药对 FD 合并抑郁、紧张、睡眠障碍的患者尤为适用^[18]。另外,多虑平能阻断 M 胆碱受体抑制胃酸分泌,松弛胃平滑肌,降低蠕动的幅度和频率,缓解胃肠绞痛,能显著改善 FD 的症状。而黛力新具有的兴奋作用,通过调节植物神经系统影响胃肠道功能,促进了胃肠道动力使消化不良症状得以改善。日本的一个随机对照试验报道:FD 患者在 H₂ 受体拮抗剂或促动力剂治疗失败后,阿米替林比安慰剂能更好地改善 FD 患者症状。另有报道,丙咪嗪对 FD 患者在质子泵抑制剂治疗效果不佳时也是有效的。

5-羟色胺作为重要的脑肠神经递质,不仅在中枢与情感障碍有关,而且在外周参与胃肠动力和感觉的调节,其受体广泛分布于平滑肌肠神经系统和中枢神经系统^[18]。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂除了治疗焦虑或抑郁外,也可改善一些患者的中枢和内脏痛。应激引起个别患者内脏敏感性增加,可能与中枢 5-羟色胺调节功能失调有关。在创伤后的应激疾病中去甲肾上腺素和 5-羟色胺释放加强,由于其过度释放导致递质的消耗,从而使突触后神经元激活下降,影响胃肠运动。

因此,FD 患者除一般药物治疗如促动力剂、抑酸剂及抗幽门螺杆菌外,在伴有焦虑、抑郁比较严重的 FD 患者,可应用小剂量的抗焦虑抑郁药物进行治疗,必要时可加大剂量,这对于改善 FD 症状和提高生活质量是有益的。但临床治疗方法及药物的选择上,医师多凭经验,如何针对具体患者实行个体化的有效治疗,目前尚无指南可以推荐某一特定的抗抑郁或抗焦虑药来治疗 FD,有待进一步研究^[19]。

虽然对精神心理因素与 FD 之间相关性研究取得了一定进展,但 FD 与精神心理因素之间具体的发病机制及心理方面治疗的确切疗效仍缺乏循证医学的证据,FD 的发病机制是多种因素相互作用的结果,精神心理因素在 FD 发病机制中的作用,以及对有精神心理因素的 FD 患者如何规范治疗,仍需更进一步的研究。

参考文献

- [1] 刘文忠. 幽门螺杆菌感染与非溃疡性消化不良[J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(2): 91-97.
- [2] Okumura T, Tanno S, Ohhira M, et al. Prevalence of functional dyspepsia in an outpatient clinic with primary care physi-

cians in Japan[J]. J Gastroenterol,2010,45(2):187-194.

[3] Van Oudenhove L, Vandenbergh J, Demyttenaere K, et al. Psychosocial factors, psychiatric illness and functional gastrointestinal disorders;a historical perspective[J]. Digestion,2010,82(4):201-210.

[4] Cannon DW. The influence of emotional states on the functions of the alimentary canal[J]. Am J Med Sci, 1909,137(4):480-486.

[5] Miranda A. Early life stress and pain;an important link to functional bowel disorders[J]. Pediatr Ann,2009,38(5): 279-282.

[6] Miller V,Whorwell PJ. Hypnotherapy for functional gastrointestinal disorders;a review[J]. Int J Clin Exp Hypn, 2009,57(3):279-292.

[7] Van Oudenhove L, Aziz Q. The role of psychosocial factors and psychiatric disorders in functional dyspepsia[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2013,10(3):158-167.

[8] Talley NJ,Howell S,Poulton R. The irritable bowel syndrome and psychiatric disorders in the community;is there a link? [J]. Am J Gastroenterol,2001,96(4):1072-1079.

[9] Levy PL,Olden KW,Naliboff BD,et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders[J]. Gastroenterology,2006,130(5):1447-1458.

[10] Marciani L. Assessment of gastrointestinal motor functions by MRI;a comprehensive review[J]. Neurogastroenterol Motil,2011,23(5):399-407.

[11] Liu ML,Liang FR,Zeng F,et al. Cortical-limbic regions modulate depression and anxiety factors in functional dyspepsia;a PET-CT study[J]. Ann Nucl Med,2012,26(1):35-40.

[12] Van Oudenhove L, Vandenbergh J, Dupont P, et al. Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety;a H(2)(15)O-PET study[J]. Am J Gastroenterol,2010,105(4):913-924.

[13] 张莉华,方步武. 脑肠轴及其在胃肠疾病发病机制中的作用[J]. 中国中西医结合外科杂志,2007,13(2):199-201.

[14] Lerman SF,Rudich Z,Shahar G. Distinguishing affective and somatic dimensions of pain and depression;a confirmatory factor analytic study[J]. J Clin Psychol,2010,66(4):456-465.

[15] Soo S,Forman D,Delaney BC,et al. A systematic review of psychological therapies for nonulcer dyspepsia[J]. Am J Gastroenterol,2004,99(9):1817-1822.

[16] Haaq S,Senf W,Taqay S,et al. Is there a benefit from intensified medical and psychological interventions in patients with functional dyspepsia not responding to conventional therapy? [J]. Aliment Pharmacol Ther,2007,25(8):973-986.

[17] Moser G. Functional gastrointestinal disorders(Article in German)[J]. Wien Med Wochenschr,2006,156(15/16): 435-440.

[18] 邱琳,李琳. 精神心理因素与功能性消化不良关系的研究进展[J]. 中国临床研究,2011,3(22):24-25.

[19] Voiosu TA,Giurcan R,Voiosu AM,et al. Functional dyspepsia today[J]. Maedica(Buchar),2013,8(1):68-74.

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.15.044

(收稿日期:2014-12-08 修回日期:2015-02-16)

β-arrestin 的研究进展及与纤维化的关系

王艳道 综述,余 晨 审校

(同济大学附属同济医院肾脏科,上海 200065)

[关键词] β-arrestin;血管紧张素Ⅱ;纤维化

[中图分类号] O629.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)15-2131-04

β-arrestin 是在 20 世纪 90 年代提纯 β-肾上腺素受体激酶的过程中发现的一类多功能抑制蛋白,广泛分布于身体的各种组织,尤其是在神经系统及脾脏中大量表达^[1]。目前哺乳动物中已发现 4 种 arrestin 家族的成员,包括视觉系统中调节光受体信号转导的 Visual arrestin 和 Cone arrestin,另一类是 β-arrestin,分为 β-arrestin 1 和 β-arrestin 2,二者之间有 78% 的氨基酸序列相同^[2]。β-arrestin 的基本结构由两个反向平行的 β 折叠片组成,通过一个锁链区和背面氨基末端的一个短 α 螺旋相连。β-arrestin 主要有两个功能区,N 端功能区 and C 端功能区,N 端功能区负责识别已被激活的 G 蛋白耦联受体(G protein coupled receptors,GPCRs),C 端功能区是第二受体识别区。

1 β-arrestin 负调控 G 蛋白信号通路

GPCRs 是膜受体最大的家族,含有 7 个疏水的跨膜区,它们广泛分布在机体的各个部位,通过 G 蛋白介导重要的生物学效应。

β-arrestin 作为 GPCRs 的负性调控因子^[3],通过介导 GPCRs 脱敏、内化致使信号转导减弱或终止的作用最为人们熟知。被激动剂激活的 GPCRs 与 G 蛋白耦联受体激酶(G-protein-coupled receptor kinases,GRK)结合发生磷酸化,促使 β-arrestin 由非活化的晶体结构转变为对受体高亲和结构,并由胞质快速转移至胞膜,与磷酸化的活化 GPCRs 结合,三者形成 GPCRs-GRK-β-arrestin 复合三聚体,导致 GPCRs 无法与 G 蛋白结合,从而终止信号通路^[4],这就是所谓的受体脱敏。另一方面,活化的 β-arrestin 释放 C 末端,结合胞吞蛋白(如笼形蛋白、衔接蛋白 2 等),进而将受体与胞吞蛋白紧密连接,启动受体内存。受体被内存后部分脱磷酸化后再循环至细胞表面,另

作者简介:王艳道(1989—),硕士研究生,主要从事生物医学工程方面的研究。