

· 综 述 ·

脊髓损伤后神经源性肠功能障碍的发生机制

吴超 于涛 王振宇 段丽萍

【关键词】 脊髓损伤;神经源性肠功能障碍;发病机制

【文章编号】 1009-153X(2017)04-0282-04 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 744

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)可造成严重的躯体、运动、感觉障碍,亦可导致泌尿系统、消化系统等内脏功能紊乱,导致严重并发症。早期,有关SCI后肠功能变化的研究极少。20世纪90年代开始,人们开始发现并意识到SCI后可产生不同程度的神经源性肠功能障碍(neurogenic bowel dysfunction, NBD),给病人带来严重的生理和心理问题^[1,2]。2001年,美国神经外科医师协会倡导要重视SCI后排便障碍的诊治^[2]。本文总结SCI后NBD可能的发生机制,为临床干预和科学研究提供帮助。

1 SCI后NBD的临床特点

NBD指中枢神经系统病变导致肠道植物神经控制紊乱、失中枢神经支配障碍以及内脏神经系统障碍,引发的功能紊乱,主要病理变化为肠道蠕动频率降低、幅度下降、结肠通过时间延长、直肠肛门协调性紊乱^[3]。SCI后NBD主要表现为便秘、排便障碍、大便淤滞等^[4,5],可继发腹胀、腹痛等^[6]。脊髓圆锥以上损伤,可导致上运动神经元性肠易激综合征和肛门外括约肌痉挛,引起粪便滞留,但排便反射存在;下运动神经元损伤,可引起下运动神经元性肠易激综合征、大便干燥,肛门外括约肌失张力和提肛肌缺乏控制,排便反射消失,大便失禁^[7]。目前,SCI后NBD的诊断没有公认的标准,主要参考国际胃肠组织临床指南^[8]、罗马Ⅲ诊断标准^[9]。治疗多以灌肠、通便药、电刺激、结肠造口术等为主^[10,11],无特效疗法。

2 胃肠功能的调节机制

胃肠道的正常运动主要依赖于神经调节和体液调节,两者关系密切、相互作用。神经调节系统包括

中枢神经系统、内脏神经系统和肠神经系统(enteric nervous system, ENS),体液调节主要依赖于胃肠道内分泌系统分泌的肽类激素。

内脏神经系统包括副交感神经系统和交感神经系统。副交感神经主要包括迷走神经和盆底副交感神经两部分,后者发自骶副交感神经核(脊髓骶₂₋₄节段)^[12],支配横结肠左侧、降结肠和乙状结肠^[13],其余胃肠道由迷走神经支配。低级副交感排便中枢一般在脊髓骶₂节段(胸₁₂/腰₁椎体水平)。副交感神经可增加肠道张力,增强平滑肌收缩,促进肠道排空^[14]。交感神经起自脊髓胸₅₋₁₂水平,胸₅₋₁₂水平发出的神经支配胃、小肠、升结肠和横结肠右侧,腰₁₋₃水平发出的神经支配左半结肠^[12]。交感神经作用于结肠,使肠壁肌肉张力变小,增加肠内容物经过时肠道顺应性^[14,15]。另外,阴部神经亦发自骶₂₋₄,属于躯体神经,受意识控制,支配盆底的直肠外括约肌^[14]。

ENS是一个相对独立、自主的系统,由神经节及复杂的神经网络构成,包括肌间神经丛和黏膜下神经丛,神经递质种类多样(还包括多种胃肠道肽类激素),调解肠道平滑肌运动和吸收分泌。胃肠道肽类激素在胃肠道的调节中起到非常重要的作用,大部分由胃肠道散在的内分泌细胞及胰腺内分泌细胞分泌,分为兴奋性激素和抑制性激素,前者主要包括胃动素(motilin, MLT)、胃泌素、P物质(substance P, SP)等,后者主要包括胆囊收缩素、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、胰泌素等。

3 SCI后NBD的发生机制

3.1 神经调节紊乱 SCI后,骶髓低级排便中枢与高级神经中枢中断联系,排便过程失去意识控制,只能依靠低级排便中枢通过排便反射进行^[14],并且副交感神经作用增强,直肠顺应性降低,直肠肛管储存和排出大便的功能进一步受到破坏^[16]。若低级别排便中枢受损或下运动神经元损伤时,排便反射也将消

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.04.030

作者单位:100191 北京,北京大学第三医院神经外科(吴超、于涛、王振宇),消化内科(段丽萍)

失。因此,胸₁₂/腰₁椎体水平以上损伤,NBD主要表现为反射型神经源性肠道,直肠反射被保留,感觉和自主收缩消失,不能产生便意;胸₁₂/腰₁水平或以下的损伤会导致下运动神经源性肠道,直肠松弛,反射消失^[14,17]。若骶副交感神经核受损,支配横结肠左侧、降结肠和乙状结肠的副交感神经会受到影响,肠蠕动会减慢或消失,大便推进缓慢,仅有肌间神经丛活动发生节段性蠕动,最终导致大便干燥。

若肠管失去交感神经支配,副交感神经的作用相对增强,肠壁紧张、顺应性降低。脊髓腰₁椎体水平以上损伤后,左侧结肠顺应性降低;胸₅椎体水平以上损伤,全肠道顺应性都降低,结肠通过时间进而延长,结肠发生功能性障碍,继发广泛小肠积气扩张,产生便秘和腹胀^[14,18],严重时会产生麻痹性肠梗阻。高位脊髓损伤还能引起胃和十二指肠运动障碍,胃排空延迟,也会增加病人的腹胀^[14]。

3.2 胃肠道激素的变化和ENS的紊乱 胃肠道激素和ENS均是调节胃肠道运动的重要因素,两者密不可分。ENS在慢传输便秘(slow transit constipation, STC,机制尚不明确。ENS是一类结肠传输时间延长的慢性便秘,主要症状为排便次数减少、排便困难、大便干燥)中的改变和机制研究相对较多,NBD和STC有相似的临床症状和病理生理学改变,可以借鉴。

首先,SCI后NBD的肠道组织可能存在ENS密度和数目的改变。有研究发现慢性难治性便秘病人肌间神经丛神经节数目和密度显著减少、体积变小^[18,19]。另外在一些非SCI导致的NBD病人中,如帕金森合并NBD、多发性硬化合并NBD,也存在ENS细胞减少现象^[20]。此外,ENS的功能可能存在改变。研究发现,STC病人乙状结肠肌间丛黏膜层SP受体含量明显降低,大鼠SCI后NBD动物模型肠管SP的含量减低^[21],结肠传输功能障碍的结肠肌间神经丛内VIP能神经元减少^[22]。其中SP属于兴奋性神经递质,除直接作用于肠壁外,还可以通过结肠中远端的胆碱能兴奋通路和结肠近端的非胆碱能兴奋通路,激活一氧化氮依赖的抑制性神经通路增加肠道的收缩和运动^[23,24],SP及其受体减少可导致肠管运动减弱。VIP是一种抑制性神经递质,调节结肠的节段非推进性运动,其减少会导致结肠节段非推进性运动的增多,结肠出现过度的节段性蠕动而紧缩,最终有效的推进运动减弱^[23]。

MLT亦是调节肠道运动的重要激素。有研究发现STC病人近端、远端肠道MLT分泌水平降低^[24]。

MLT是一种兴奋性肽类激素,可直接作用于肠道平滑肌的MLT受体,使肠管收缩,其重要的生理作用是引发消化间期移行性复合运动^[25]。其减少会导致肠运动减弱。并有学者证实ENS亦有胃动素受体的分布^[26],故胃动素亦通过ENS影响胃肠运动。除此之外,其他胃肠激素及受体是否存在差异,对SCI后的肠管造成什么样的影响,目前相关研究较少。

由此可以推测SCI后,由于某种机制使得ENS的细胞增殖障碍、数目减少、神经递质合成或分泌障碍及特有受体表达变化,导致ENS原有的功能减退,从而使得肠道运动紊乱;或存在某种机制使得胃肠道内分泌细胞分泌异常,直接或间接影响肠道运动。这需要进一步研究来证实。

3.3 肠管中具有特殊作用的细胞及因子的变化 近年来研究发现,胃肠道Cajal细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)损伤或缺失均有可能引发多种胃肠动力性疾病^[27,28]。ICC是胃肠道特殊类型的间质细胞,广泛网状分布于胃肠道各肌层之间,和肌细胞间有丰富的缝隙连接。ICC具有自发电节律性,产生慢波电位,形成胃肠道基本电活动。ICC表达SP、一氧化氮、VIP等多种神经递质的表面受体,这些受体可结合胃肠道神经元释放的神经递质,并通过缝隙连接介导神经信号传递至胃肠道平滑肌细胞,使之去极化或超极化,产生兴奋或抑制效果^[29]。另外,ICC特异性表达c-kit受体,ICC发育、成熟受c-kit受体介导的信号传导通路调控。

有研究证实,STC病人乙状结肠ICC数量显著降低,并且c-kit受体表达也明显减少^[28]。由此可以推测,SCI后,一方面ENS及胃肠道激素的改变,作用于ICC的激素受体,引起胃肠道的变化;另一方面SCI后,可能通过某种途径影响c-kit受体介导的信号传导通路,影响ICC发育、成熟,导致ICC分布及数量的异常,最终产生类似于STC的肠道运动障碍。

神经营养因子家族在胃肠道调控中的作用也逐渐受到重视,主要有神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子、神经营养因子-3等^[30,31],NGF及其受体在消化道大量表达。NGF受体在ENS中也同样表达,NGF在ENS的发生、发育和分化,轴突生长、功能维持等方面发挥作用^[31]。SCI后,肠道NGF表达变化及其受体在ENS中变化需要进一步研究。

3.4 肠道菌群失调影响肠道功能 SCI后,肠道运动失调,可引起肠道上皮通透性改变,加大便滞留,肠道内环境改变,会引起肠道内菌群失调^[32,33],肠道

异常微生物大量繁殖,某些细菌还会释放一些炎性介质,并可以介导不同程度的肠道炎症,炎症的发生会进一步破坏肠黏膜屏障功能、平滑肌的活动,最终使得肠道功能进一步受损。

目前,SCI后NBD的研究较少且多集中在临床诊疗方面。将来,可从SCI后NGF、ICC、ENS、更多种胃肠道激素的改变以及这些改变对肠道的影响做深入的研究,进一步阐明这些改变导致NBD的机制,或许能找到干预SCI后NBD的靶点。

【参考文献】

[1] Glickman S, Kflmm MA. Bowel dysfunction in spinal cord injury patients [J]. *Lancet*, 1996, 347(9016): 1651-1653.

[2] Hadley MN, Walters BC, Grabb PA, *et al.* Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries [J]. *Clin Neurosurg*, 2002, 49: 407-498.

[3] Brading AF, Ramalingam T. Mechanisms controlling normal defecation and the potential effects of spinal cord injury [J]. *Prog Brain Res*, 2006, 152: 345-358.

[4] Faaborg PM, Christensen P, Finnerup N, *et al.* The pattern of colorectal dysfunction changes with time since spinal cord injury [J]. *Spinal Cord*, 2008, 46(3): 234-238.

[5] Noonan VK, Kopec JA, Zhang H, *et al.* Impact of associated conditions resulting from spinal cord injury on health status and quality of life in people with traumatic central cord syndrome [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008, 89(6): 1074-1082.

[6] Finnerup NB, Faaborg P, Krogh K, *et al.* Abdominal pain in long-term spinal cord injury [J]. *Spinal Cord*, 2008, 46(3): 198-203.

[7] 王玉明,冯雨桐,杨华东. 脊髓损伤后神经源性肠道功能管理的研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(3): 286-289.

[8] Lindberg G, Hamid SS, Malfetheriner P, *et al.* World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation—a global perspective [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(6): 483-487.

[9] Ruiz-López MC, Coss-Adame E. Quality of life in patients with different constipation subtypes based on the Rome III criteria [J]. *Rev Gastroenterol Mex*, 2015, 80(1): 13-20.

[10] Rundquist J, Gassaway J, Bailey J, *et al.* The SCIR rehab project: treatment time spent in SCI rehabilitation Nursing bedside education and care management time during

inpatient spinal cord injury rehabilitation [J]. *J Spinal Cord Med*, 2011, 34(2): 205-215.

[11] Furlan JC, Urbach DR, Fehlings MG. Optimal treatment for severe neurogenic bowel dysfunction after chronic spinal cord injury: a decision analysis [J]. *Br J Surg*, 2007, 94(9): 1139-1150.

[12] Gore AM, Mintzer AA. Gastrointestinal complications [M]. In: *Radiology of Spinal Cord Injury*. Calenoff L, ed. St. Louis: Mosby, 1981. 278-299.

[13] Devroede G, Lamarche J. Functional importance of extrinsic parasympathetic innervation to the distal colon and rectum in man [J]. *Gastroenterology*, 1974, 66(2): 273-280.

[14] 逯晓蕾,李建军,杜良杰,等. 脊髓损伤后肠道功能的变化 [J]. *中国康复理论与实践*, 2010, 16(8): 758-760.

[15] Aaronson MJ, Freed MM, Burakoff A. Colonic myoelectric activity in persons with spinal cord injury [J]. *Dig Dis Sci*, 1985, 30(4): 295-300.

[16] Stiens SA, Bergman SB, Goetz LL. Neurogenic bowel dysfunction after spinal cord injury: clinical evaluation and rehabilitative management [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1997, 78(3): S86-102.

[17] Benevento BT, Sipski ML. Neurogenic bladder,neurogenic bowel and sexual dysfunction in people with spinal cord injury [J]. *Phys Ther*, 2002, 2(6): 601-612.

[18] Nino-Murcia M, Stone JM, Chang PJ, *et al.* Colonic transit in spinal cord injured patients [J]. *Invest Radiol*, 1990, 25(2): 109-112.

[19] Yu CS, Kim HC, Hong HK, *et al.* Evaluation of myenteric ganglion cells and interstitial cells of Cajal in patients with chronic idiopathic constipation [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2002, 17(4): 255-258.

[19] Wedel T, Spiegler J, Soether S, *et al.* Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and mega colon [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(5): 1459-1467.

[20] Clairembault T, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, *et al.* Enteric glial cells: new players in Parkinson’s disease [J]? *Mov Disord*, 2015, 30(4): 494-498.

[21] Siikoff P, Karmel IF, Goldin E, *et al.* Effect of substance P in rat gastrointestinal transit [J]. *Dig Dis Sci*, 1988, 33(6): 74-77.

[22] Bandyopadhyay A, Chakder S, Lynn RB, *et al.* Vasoactive intestinal polypeptide gene is characteristically higher in opossum gastrointestinal sphincters [J]. *Gastroenterology*,

- 1994, 106(6): 1467-1476.
- [23] Knowles CH, Veress B, Kapur RP, *et al.* Quantitation of cellular components of the enteric nervous system in the normal human gastrointestinal tract--report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(2): 115-124.
- [24] Lynch AC, Anthony A, Dobbs BR, *et al.* Anorectal physiology following spinal cord injury [J]. *Spinal Cord*, 2000, 38(10): 573-580.
- [24] Penning C, Delemarre JB, Bemelman A, *et al.* Proximal and distal gut hormone secretion in slow transit constipation [J]. *Eur J Clin Invest*, 2000, 30(8): 709-714.
- [25] Siadati M, Sarr MG. Role of extrinsic innervation in release of motilin and patterns of upper gut canine motility [J]. *J Gastrointest Surg*, 1998, 2(4): 363-372.
- [26] Feighner SD, Tan CP, Vantrappen G, *et al.* Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system [J]. *Science*, 1999, 284(5423): 2184-2188.
- [27] Taguchi T, Suita S, Masumoto K, *et al.* Universal distribution of c-kit-positive cells in different types of Hirschsprung's disease [J]. *Pediatr Surg Int*, 2003, 19(4): 273-279.
- [28] Breuer C, Oh J, Molderings GJ, *et al.* Therapy-refractory gastrointestinal motility disorder in a child with c-kit mutations [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(34): 4363-4366.
- [29] Iino S, Horiguchi K. Interstitial cells of cajal are involved in neurotransmission in the gastrointestinal tract [J]. *Acta Histochem Cyto-chem*, 2006, 39(6): 145-153.
- [30] Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2006, 361(1473): 1545-1564.
- [31] 韩芸峰, 王振宇, 于涛. NGF 及其受体在脊髓损伤神经源性肠功能障碍中的研究现状[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2015, 20(11): 673-676.
- [32] Kucukaydin M, Kocaoglu C, Koksall F, *et al.* Detection of intestinal bacterial translocation in subclinical ischemia-reperfusion using the polymerase chain reaction technique [J]. *J Pediatr Surg*, 2000, 35(1): 41-43.
- [33] Khalif IL, Quigley EMM, Konovitch EA, *et al.* Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation [J]. *Dig Liv Dis*, 2005, 37(11): 838-849.
- (2016-06-27 收稿, 2016-10-15 修回)
-
- (上接第 223 页)
- 总之, 依达拉奉联合氯吡格雷治疗老年缺血性脑卒中能提高疗效, 改善病人生活质量, 能减少症状性脑出血与非症状性脑出血的发生率, 其作用机制可能与抑制机体炎症因子的表达有关。
- 【参考文献】
- [1] Ke J, Jing M. Analysis of treatment effect of urinary kallidinogenase combined with edaravone on massive cerebral infarction [J]. *Biomed Rep*, 2016, 5(2): 155-158.
- [2] 王娜, 赵荣生, 孙路路. 缺血性脑卒中住院病人用药分析及其临床路径用药推荐[J]. *临床药物治疗杂志*, 2016, 14(2): 44-47.
- [3] 牛犇, 牛思. 氯吡格雷治疗急性缺血性脑卒中的疗效及对血浆大内皮素-1 和血清脂蛋白- α 的影响[J]. *中国卫生标准管理*, 2016, 7(9): 82-83.
- [4] 张松林. 还原型谷胱甘肽联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死[J]. *中国实用医刊*, 2015, 42(17): 102-103.
- [5] 夏长伟. 依达拉奉在心血管疾病中应用研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(4): 328-330.
- [6] Hoffmann CJ, Harms U, Rex A, *et al.* Vascular signal transducer and activator of transcription-3 promotes angiogenesis and neuroplasticity long-term after stroke [J]. *Circulation*, 2015, 131(20): 1772-1782.
- [7] 任宏伟, 茅利玉, 钱华. 舒血宁注射液联合小牛血去蛋白提取物对脑梗死恢复期病人血清 IGF-1、IL-1 及 ICAM-1 水平影响研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 11(9): 133-135.
- [8] 王英兆. 门诊缺血性卒中病人抗血小板聚集治疗临床分析[J]. *内科*, 2016, 11(1): 58-59, 6.
- [9] 郑壮辉, 龚煜, 王兵. 阿司匹林联合氯吡格雷在缺血性脑卒中中的应用[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(7): 136-137.
- [10] 刘志君, 黄汉烽. 氯吡格雷联合阿司匹林对进展性缺血性脑卒中病人神经功能及生活能力的影响[J]. *中国药物经济学*, 2016, 11(5): 41-43.
- [11] 王丽平, 张新宇, 樊东升, 等. 脑出血病人服用抗血小板药物的长期随访研究[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2016, 8(2): 81-84.
- [12] 李琳, 张临洪, 徐武平. 氯吡格雷联合奥扎格雷钠治疗后循环脑梗死的临床疗效观察[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2010, 15(8): 474-476.
- (2016-10-19 收稿, 2017-02-10 修回)