

# 肠易激综合症的脑功能磁共振研究进展

赵雪松, 缪飞

【中图分类号】R445.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2009)11-1281-03

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以腹痛或腹部不适及大便性状、习惯改变为特点的慢性功能性肠道病变。这种疾病影响了全世界大约 15%~20% 的人群,大部分为女性患者。发病机制至今尚未完全阐明,但已知可能的致病机制与脑肠轴功能紊乱、胃肠激素(脑肠肽)失调等因素有关,产生与排便或肠习惯相关的腹部不适和伴有不正常排便行为的临床表现,是一种以肠道高敏感性、高反应性以及胃肠动力异常为病理生理基础的常见病,其病因涉及人体内局部器官乃至中枢脑-肠轴和社会、心理、情感的多因素环节<sup>[1]</sup>。这种高度敏感性是由于内脏躯体集合机制所引起,内脏和躯体感觉都是通过脊髓背根的神经节和神经束来传导的,这里是神经交换的地方。任何外周产生的内脏高度敏感性可以随即诱导产生在相应躯体皮区的高度敏感性,因此中枢对躯体刺激的反应形式的变化实际上反映了从外周增加了的感觉信号输入。IBS 的这种变化的大脑反应形式并不是对内脏刺激所特有的<sup>[2]</sup>。脑内许多区域和核团均参与了胃肠道运动的调节,但主要集中在边缘系统,包括围绕脑室周围的结构——穹窿、杏仁体、扣带回及下丘脑。脑功能 MRI 将神经活动和高分辨力 MRI 技术结合,是目前人们所掌握的唯一无侵入性、无创伤性和可精确定位的脑功能研究手段。

## 具体实验方法及结论

### 1. 听觉刺激实验

Viola Andrsen 等<sup>[3]</sup>在 8 个病例和 8 个正常对照的实验中,用听觉刺激来测定受试者脑部功能区域反应的变化。具体方法:听觉刺激为一组设计好的 4 种不同的情绪种类(悦耳的钟鸣声,2000 Hz 的吱吱叫声,中性的词语以及带有感情的词语),刺激时相持续时间为 48 s,间隔有休息时间。采用的顺序为吱吱叫声、钟鸣声、中性词语、钟鸣声、有情感的词语、中性词语、吱吱叫声。MRI 扫描:矢状面 T<sub>1</sub>WI、横轴面 T<sub>2</sub>WI 及 EPI 功能成像,统计图表用完全线性模型建立。其结果显示,对于使人痛苦的听觉刺激,患者和对照组在情感处理区域都表现出很明显的未被激活,患者的反应更强烈一些;对于悦耳的听觉刺激,患者也表现出明显的未被激活,而在对照组在扣带回皮质和额前皮质有明显的激活;对于中性的听觉刺激,患者明显不同于对照组,在大范围的情感处理区域表现出很高的兴奋性。总的来说,患者对于使人痛苦的听觉刺激表现出不激活,而对于中性的听觉刺激表现出更强烈的兴奋性。这反映了情绪的敏感性和反应性的变化,与 IBS 患者通常伴有心理疾病有关<sup>[4]</sup>。患者

相对于对照组表现出更强的反应性,并且涉及到更多区域的大脑边缘系统,说明他们的情绪处理区域有更高的敏感性。他们对富有感情的词语表现出不激活,对中性的词语表现出明显的兴奋性。这是一种潜在的心理障碍,即识别和表达情感出现了障碍。这种变化的中枢处理并不局限于内脏刺激,情绪刺激的水平不同可能是一个潜在的因素。

### 2. 直肠充气刺激实验

Wilder-Smith 等<sup>[5]</sup>在 26 例 IBS 患者和 11 例正常对照的实验中,用直肠充气刺激来测定直肠的敏感性,以确定相应脑功能区域的变化。具体方法:采用充气剂量分别为 30 ml、60 ml、90 ml 和 120 ml,记录受试者不同感觉时的注入气体量,包括初始感觉阈值、急迫排便感阈值及疼痛感阈值(或称直肠最大耐受容积),感觉评分采用视觉模拟评分标尺(visual analogue scale, VAS):0 为无痛,10 为疼痛或排便感无法耐受。随后进行 fMRI 检查,刺激方式采用“基线-刺激”的试验模式,即静息 30 s,气囊扩张刺激持续 30 s 作为 1 个周期,反复刺激 3 个周期作为 1 个序列静息时放出气囊内的气体,1 个序列中的 3 次直肠气囊刺激容量均相同。MRI 扫描包括矢状面 T<sub>1</sub>WI、横轴面 T<sub>2</sub>WI 以及 EPI 功能成像,横轴面扫描基线定于前联合和后联合之间的连续层面,其中包括扣带回皮质、脑岛皮质、额前皮质及丘脑的层面。如为有效刺激,则可观察到 MRI 信号强度-时间变化曲线与直肠气囊扩张相符合。然后将得到的原始图像与解剖图像融合,以用于中枢兴奋区的精确定位。其结果显示,在多数情况下,直肠充气刺激增加了扣带回皮质、岛叶皮质、额前皮质、丘脑等区域的兴奋性。当充气剂量为 120 ml 时, MRI 所示的信号百分比变化情况在 IBS 患者的感兴趣区域(脑岛皮质、额前皮质和丘脑)激活范围明显比对照组要大。IBS 患者在充气剂量为 90 ml 和 120 ml 的疼痛分数明显比对照组要高。

肠易激综合征患者直肠感觉阈值较正常时显著降低,而直肠感觉评分较正常人显著增高,提示 IBS 患者可能存在内脏感觉过敏。在直肠扩张刺激时,IBS 患者右侧脑岛皮质,额前皮质和右侧丘脑区兴奋激活面积和 MR 信号强度变化较正常显著增大,但扣带回皮质(ACC)区域却无明显改变。这 4 个疼痛中心是大脑疼痛处理系统的组成部分,其中丘脑是中继中心,联系从皮质脊髓束和脊髓网状束的传入信号到更高级的中枢如扣带回、额前及岛叶皮质<sup>[6]</sup>。岛叶主要是调节内脏感觉(味觉、嗅觉、胃和结肠及其它内脏输入信号)包括直肠刺激。而扣带回皮质是调节感觉信息的情感或情绪方面,岛叶神经元分布在味觉区域和内脏区域之间,接受从压力感受器,化学感受器,味觉及感受疼痛的器官的输入信号,并且可能在味觉转换或是调整内脏应答方面起作用<sup>[7]</sup>。而且,人们指出岛叶皮质的集合

作者单位:200025 上海,交通大学医学院附属瑞金医院放射科

作者简介:赵雪松(1985-),女,山东烟台人,硕士研究生,主要从事神经系统影像学研究工作。

区域是内脏皮质<sup>[8,9]</sup>,可能帮助调节机体对紧张的内脏应答。额前皮质被认为在疼痛感觉上施加了更高的执行功能。一系列的脑区域如躯体疼痛的处理区域,如扣带回、岛叶、额前皮质和颞底、丘脑、下丘脑、脑干和小脑这些主要的躯体疼痛处理区域的个别结构在处理各种疼痛起到特定的作用,其中脑岛叶和额前皮质是主要的内脏感觉处理区域<sup>[10-13]</sup>。

### 3. 预知直肠充气刺激实验

Berman等<sup>[14]</sup>在 14 例 IBS 患者和 12 例正常对照实验中用 Bold-fMRI 技术来测定预知直肠充气刺激时受试者脑部功能区域的变化。具体方法:受试者在 8h 的快速灌肠之后,用一个计算机驱动的泵来实施直肠充气刺激,在充气前后,在实施磁共振检查之前通过 1 个感觉追踪模型来记录每个人对刺激的不适阈值,每次充气刺激持续 30 s,剂量依次增加 5 mmHg,间隔时间为 30 s,在每次刺激和休息时,充气设备提示受试者报告他们的感觉强度值,如果报告值在不适的下限,则下一次刺激保持原来的水平或是增加 5 mmHg;如果报告值为不适或疼痛,那么下一次刺激保持不变或是减少 5 mmHg。在刺激结束时,记录每例受试者对刺激感到不适的最高强度充气剂量。MRI 扫描包括 T<sub>1</sub>WI 矢状面、T<sub>2</sub>WI 横轴面以及 EPI 功能成像,功能成像完成后采用磁化准备的梯度回波脉冲序列来获取全脑三维 T<sub>1</sub>WI 图像。其结果为在充气实验之前,在较低强度水平下 IBS 患者就将肠道刺激诉为不适或疼痛,这一现象可能源于中枢而不是外周<sup>[15]</sup>。患者对潜在的疼痛刺激会做出预先的反应包括觉醒、有意识的评估、记忆的恢复、条件反射以及或是定位或是把注意力从预期的刺激部位转移出来。总之,相关的处理反应抑制或是扩大了疼痛激发的显著性。当预期疼痛可以忍受时,处理反应抑制减少了不适或干扰,通过忽略它可以获得竞争上的胜利。当预期疼痛难以忍受时,就提高了警惕性<sup>[16]</sup>,因而减少了反应时间和对组织的损害。

在 4 个兴趣区域,健康志愿者在潜在的疼痛刺激下,表现为大脑关键区域的信号的下降。这些大脑的关键区域在体内平衡被扰乱时激活,并且调节体内平衡情绪的感觉和情感方面,包括内脏疼痛感觉。大脑区域兴奋性的变化代表了在探测内脏输入信号的通路中对背景噪声水平的调节。在躯体感觉皮质、扣带前皮质、前岛叶、丘脑以及脊髓后角观察到神经的兴奋性与输入刺激的灵敏度相一致<sup>[17]</sup>。

在充气实验疼痛刺激中,脑边缘系统的兴奋性受到抑制,健康志愿者能忍受最大限度的疼痛,并且他们知道本身不能忍受严重的损害并且可以随意终止疼痛。最常见的被抑制的大脑结构扣带前皮质的边缘部分(前膝部和后膝部),通常也伴有邻近腹内侧额前皮质、功能相关的杏仁核或是两者都有<sup>[18]</sup>。右腹外侧额前皮质或是眶窝皮质在促使边缘系统的兴奋性抑制中起重要的作用。IBS 患者对潜在不能忍受的内脏刺激的高敏性这一特点可能与皮质边缘系统抑制的缺乏以及在受到不适的信号传入时中枢警觉系统的兴奋性增强有关<sup>[19-21]</sup>。大脑必须评估在疼痛时所产生的组织损伤并且做出行为反应,但又必须抑制反应以利于实现自己的功能目标皮质区域通过鸦片类介导的安慰剂效应<sup>[22]</sup>和感觉控制疼痛效应来产生抗伤害作用。

IBS 患者产生了高水平的紧张性的去甲肾上腺素的活动,并且产生了一种偏倚,把中枢的活动理解为疼痛(速度优于精确性),而当要最大程度的区分非疼痛刺激或是疼痛需要被抑制时,来减少这种活动却是无效的。这些与最近提出的概念化的模型即在 IBS 患者中,中枢神经系统的皮质-边缘-脑桥的与去抑制内脏输入刺激和身体平衡输入信号的处理网络的无效是相一致的。

在预知直肠充气实验之前,所有受试者都要根据压力症状评价标准(stress symptom rating scales, SSR)对其情绪状态进行分级,包括焦虑、生气和紧张 3 种等级。这 3 种消极情绪的等级与特定脑区域血氧信号水平的下降有密切的关系。其结果为 IBS 患者与健康志愿者相比通常表现出更多的压力、抑郁、焦虑等消极的情绪,血氧水平在背侧脑干(dorsal brainstem, DBS)下降的程度与消极情绪的等级成反比关系。生气和紧张与右侧前扣带回的下膝部血氧水平下降的减少有关,并且紧张与前后脑岛叶的血氧水平下降的减少有关。IBS 患者对难以忍受的刺激表现出高的警惕性,并且 IBS 患者的这种消极的情绪增加了他们对潜在的疼痛刺激所表现出的高度警惕性<sup>[23]</sup>。预备反应的变化与消极情绪和大脑对所释放的疼痛刺激的反应有关;在 IBS 患者中焦虑症状的上升可能反映了在这种或其他功能疼痛疾病的一种本能的病理生理组成的不同<sup>[24]</sup>。目前认为血氧水平依赖成像信号的下降与中枢神经放电的下降有关。大脑边缘系统在疼痛预期时所表现出的抑制(免疫机制、神经系统)对刺激的反应是一种共同认知的对策<sup>[25,26]</sup>。肠易激综合症患者对潜在的疼痛表现出更大的焦虑并且不能够抑制中枢系统对刺激的反应。这种反应是由于潜在的内部感觉刺激所引起的,尤其是在背侧脑干区域。患者在 DBS 区域的兴奋性如此强烈以至于抑制作用失灵了。在接下来的充气实验中,2 个组的脑岛叶、前扣带回的背侧以及背侧脑干的兴奋性升高,而在前扣带回的下膝部兴奋性下降。IBS 兴奋性升高的更明显,尤其是在前扣带回的背侧和背侧脑干。在背侧脑干的脑桥部分预期下降的幅度与右侧眼窝前额皮质以及双侧前扣带回的上膝部的明显兴奋有关。

### 不足与展望

肠易激综合症有 4 种亚群(以便秘为主、以腹泻为主、腹泻和便秘交替、无频繁的便秘或腹泻),其中以腹泻便秘交替出现为主要临床表现的 IBS 患者对直肠充气刺激有不同的内脏反应形式,这可能会影响大脑中枢对听觉刺激的处理<sup>[27,28]</sup>。而且 IBS 患者焦虑、神经过敏、抑郁等症状增加可以单独解释对不同刺激的处理形式。将来的研究对照组也应该包括其他有心理压抑而非 IBS 患者,更进一步评价心理测量的变量例如表达情感障碍,并且允许不同的子群分析来阐明 IBS 患者变化的感觉处理的本质。

功能性胃肠道疾病脑功能成像研究的新方向:fMRI 大大的提高了研究脑肠交互作用以及评估中枢神经系统在内脏疼痛感觉中所起到的作用的能力。目前的研究已经阐明了 IBS 患者和正常人大脑激活区域的不同。最新的研究开始阐明构

功能性胃肠道症状的病理生理基础,所有这些研究强调了功能磁共振成像已经成为研究胃肠道疾病的一种非常重要的工具。

#### 参考文献:

- [1] Bradley LA. Pathophysiologic Mechanisms of Fibromyalgia and its Related Disorders[J]. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69(2): 6-13.
- [2] Mayer EA, Bradesi S, Chang L, et al. Functional GI Disorder from Animal Models to Drug Development[J]. *Gut*, 2008, 57(5): 384-404.
- [3] Andresen V, Poellinger A, Tsrouya C, et al. Cerebral Processing of Auditory Stimuli in Patients with Irritable Bowel Syndrome[J]. *World Gastroenterol*, 2006, 12(11): 1723-1729.
- [4] Ringel Y, Drossman DA, Leserman JL, et al. Effect of Abuse History on Pain Reports and Brain Responses to Aversive Visceral Stimulation: an fMRI Study[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(3): 396-404.
- [5] Wilder-Smith CH, Schindler D, Lovblad K, et al. Brain Functional Magnetic Resonance Imaging of Rectal Pain and Activation of Endogenous Inhibitory Mechanisms in Irritable Bowel Syndrome Patient Subgroups and Healthy Controls[J]. *Gut*, 2004, 53(6): 1595-1601.
- [6] Spiller R. Recent Advances in Understanding the Role of Serotonin in Gastrointestinal Motility in Functional Bowel Disorders: Alterations in 5-HT Signalling and Metabolism in Human Disease[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, 19(2): 25-31.
- [7] Rapps N, van Oudenhove L, Enck P, et al. Brain Imaging of Visceral Functions in Healthy Volunteers and IBS Patients[J]. *J Psychosom Res*, 2008, 64(6): 599-604.
- [8] 曾芳, 刘旭光, 李学智, 等. 肠易激综合征脑功能成像的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16(13): 1435-1439.
- [9] Bruining DH, Loftus EV Jr. Technology Insight: New Techniques for Imaging the Gut in Patients with IBD[J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2008, 5(3): 154-161.
- [10] Rijniere A, Nijkamp FP, Kraneveld AD. Mast Cells and Nerves Tickle the Tummy: Implications for Inflammatory Bowel Disease and Irritable Bowel Syndrome[J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 116(2): 207-235.
- [11] Moskwa A, Boznańska P. Role of Serotonin in the Pathophysiology of the Irritable Bowel Syndrome[J]. *Wiad Lek*, 2007, 60(7): 371-376.
- [12] Kang MX, Jia H. Progress in Mechanisms of Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome [J]. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*, 2008, 16(14): 1554-1558.
- [13] Craggs JG, Price DD, Verne GN, et al. Functional Brain Interactions that Serve Cognitive-affective Processing During Pain and Placebo Analgesia[J]. *Neuroimage*, 2007, 38(4): 720-729.
- [14] Berman SM, Naliboff BD, Suyenobu B, et al. Reduced Brainstem Inhibition during Anticipated Pelvic Visceral Pain Correlates with Enhanced Brain Response to the Visceral Stimulus in Women with Irritable Bowel Syndrome[J]. *Neurosci*, 2008, 28(2): 349-359.
- [15] Van Oudenhove L, Coen SJ, Aziz Q. Functional Brain Imaging of Gastrointestinal Sensation in Health and Disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(25): 3438-3445.
- [16] Wang GJ, Tomasi D, Backus W, et al. Gastric Distention Activates Satiety Circuitry in the Human Brain[J]. *Neuroimage*, 2008, 39(5): 1824-1831.
- [17] Barbara G, Wang B, Stanghellini V, et al. Mast Cell-dependent Excitation of Visceral-nociceptive Sensory Neurons in Irritable Bowel Syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1): 26-37.
- [18] Zou BC, Dong L, Wang Y, et al. Expression and Role of 5-HT7 Receptor in Brain and Intestine in Rats with Irritable Bowel Syndrome[J]. *Chin Med J Engl*, 2007, 120(8): 2069-2074.
- [19] Berman SM, Naliboff BD, Suyenobu B, et al. Reduced Brainstem Inhibition during Anticipated Pelvic Visceral Pain Correlates with Enhanced Brain Response to the Visceral Stimulus in Women with Irritable Bowel Syndrome[J]. *Neurosci*, 2008, 28(2): 349-359.
- [20] RN, Christina Grape, Tores Theorell, Britt-Maj Wikstrom, et al. Choir Singing and Fibrinogen, VEGF, Cholecystokinin and Motilin in IBS Patients [J]. *Medical Hypotheses*, 2009, 72(2): 223-225.
- [21] Anand P, Aziz Q, Willert R, van Oudenhove L. Peripheral and Central Mechanisms of Visceral Sensitization in Man [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, 19(1): 29-46.
- [22] Moshiree B, Price DD, Robinson ME, et al. Thermal and Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome Patients with and without Fibromyalgia [J]. *Clin J Pain*, 2007, 23(3): 323-330.
- [23] Dunckley P, Aziz Q, Wise RG, et al. Attentional Modulation of Visceral and Somatic Pain [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, 19(7): 569-577.
- [24] Song JZ, Yip YK, Han QB, et al. Rapid Determination of Polyprenylated Xanthenes in Gamboge Resin of *Garcinia Hanburyi* by HPLC [J]. *J Sep Sci*, 2007, 30(5): 304-309.
- [25] Vandenberghe J, Dupont P, Van Oudenhove L, et al. Regional Cerebral Blood Flow During Gastric Balloon Distention in Functional Dyspepsia [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(5): 1684-1693.
- [26] Derbyshire SW. Imaging Visceral Pain [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2007, 11(3): 178-182.
- [27] Gon? alves L, Almeida A, Pertovaara A. Nociceptive Changes in Response Properties of Rostroventromedial Medullary Neurons in a Rat Model of Peripheral Neuropathy [J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 26(9): 2188-2195.
- [28] Nora Rapps, Lukas van Oudenhove, Paul Enck, et al. Brain Imaging of Visceral Functions in Healthy Volunteers and IBS Patients [J]. *J Psychosomatic Research*, 2008, 64(6): 599-604.

(收稿日期: 2009-07-27 修回日期: 2009-09-11)