

功能性消化不良的精神心理因素研究进展

郭城

(界首市人民医院消化内科,安徽 界首 236500)

摘要:功能性消化不良是临床常见的疾病,常伴有焦虑、抑郁、躯体化障碍等心理障碍。而心理干预可改善功能性消化不良患者的症状,且抗焦虑或抗抑郁治疗对其也有明显的疗效。因此,就功能性消化不良与精神心理因素的关系及其目前的精神心理治疗现状作一综述。

关键词:功能性消化不良;精神因素;心理因素

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.10.003

Advance in research of the mental and psychological factors of functional dyspepsia

GUO Cheng

(Department of Gastroenterology, Jieshou People's Hospital, Jieshou, Anhui 236500, China)

Abstract: Functional dyspepsia (FD) is a common clinical disease, often accompanied by anxiety, depression, somatization disorders and other psychological disorders. Psychological intervention can improve the symptoms of patients with FD, which antianxiety or antidepressant treatment also has a significant effect on. Therefore, the aim of this study is to clarify the relationship between FD and mental and psychological factors and the current status of psychotherapy.

Key words: Functional dyspepsia; Mental factors; Psychological factors

功能性消化不良 (Functional Dyspepsia, FD) 系指餐后饱胀不适、早饱、嗝气、食欲不振、上腹痛和(或)烧灼感的症状源于胃十二指肠区域,并排除可

能引起上述症状的器质性、系统性和代谢性疾病^[1],症状可持续或反复发作,是临床上最常见的一种功能性胃肠病。一项全球性研究^[2]统计显示,

- [24] ALBERIO T, BUCCI EM, NATALE M, BONINO D, et al. Parkinson's disease plasma biomarkers; an automated literature analysis followed by experimental validation[J]. J Proteomics, 2013, 90: 107-114.
- [25] XIONG Y, ZHANG Y, IQBAL J, et al. Differential expression of synaptic proteins in unilateral 6-OHDA lesioned rat model-A comparative proteomics approach[J]. Proteomics, 2014, 14(15): 1808-1819.
- [26] GAREA-RODRÍGUEZ E, EESMAA A, LINDHOLM P, et al. Comparative analysis of the effects of neurotrophic factors GDNF and GDNF in a nonhuman primate model of Parkinson's disease[J]. PLoS ONE, 2016, 11(2): e0149776.
- [27] PADEL T, ÖZEN I, BOIX J, et al. Platelet-derived growth factor-BB has neurorestorative effects and modulates the pericyte response in a partial 6-hydroxydopamine lesion mouse model of Parkinson's disease[J]. Neurobiol Dis, 2016, 94: 95-105.
- [28] CAMPELLO L, ESTEVE-RUDD J, BRU-MARTÍNEZ R, et al. Alterations in energy metabolism, neuroprotection and visual signal transduction in the retina of Parkinsonian, MPTP-treated monkeys [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e74439.
- [29] AIMÉ P, SUN X, ZAREEN N, et al. Trib3 Is elevated in Parkinson's disease and mediates death in Parkinson's disease models [J]. J Neurosci, 2015, 35(30): 10731-10749.
- [30] SHAO Y, FIGEYS D, NING Z, et al. Methylmercury can induce Parkinson's-like neurotoxicity similar to 1-methyl-4-phenylpyridinium; a genomic and proteomic analysis on MN9D dopaminergic neuron cells[J]. J Toxicol Sci, 2015, 40(6): 817-828.
- [31] ALBERIO T, BONDI H, COLOMBO F, et al. Mitochondrial proteomics investigation of a cellular model of impaired dopamine homeostasis, an early step in Parkinson's disease pathogenesis[J]. Mol Biosyst, 2014, 10(6): 1332-1344.
- [32] CHOI DC, CHAE YJ, KABARIA S, et al. MicroRNA-7 protects against 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced cell death by targeting RelA[J]. J Neurosci, 2014, 34(38): 12725-12737.
- [33] ZHANG Z, LI G, SZETO SS, et al. Examining the neuroprotective effects of protocatechuic acid and chrysin on in vitro and in vivo models of Parkinson disease[J]. Free Radic Biol Med, 2015, 84: 331-343.
- [34] LIANG JQ, WANG L, HE JC, et al. Verbascoside promotes the regeneration of tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons in the substantia nigra[J]. Neural Regen Res, 2016, 11(1): 101-106.
- [35] ALBERIO T, PIPPIONE AC, COMI C, et al. Dopaminergic therapies modulate the T-cell proteome of patients with Parkinson's disease[J]. IUBMB Life, 2012, 64(10): 846-852.

(收稿日期:2016-10-20,修回日期:2016-12-02)

以上消化道症状为标准的消化不良患病率为 11%~29.2%;我国的调查显示,江苏常州地区居民 FD 患病率为 19.7%^[3];西安地区常住人口功能性胃肠病患病率为 14.3%^[4]。FD 的病理生理机制目前并不十分清楚,已知的一些因素有胃十二指肠的动力异常,胃顺应性受损,胃排空延迟,胃肠激素分泌异常,内脏敏感性增高,幽门螺杆菌感染等;“生物-心理-社会”模式越来越被认可,在这种模式下,社会心理因素和胃肠道异常生理之间复杂的作用最终引起临床症状的出现,通过“脑-肠轴”,高级神经中枢可能调整胃肠道的感觉、分泌和运动,基于精神心理因素对 FD 的重要性及相关的研究增多,本文就两者关系的研究结果作一综述。

1 精神心理因素与 FD 的关系

多数研究显示,FD 与精神心理因素存在相关性。据人格特征研究,FD 患者被检出一种或一种以上人格偏离者占 65%,较多负性情感(如焦虑、抑郁、愤怒等)、较低的应对压力能力、较少的社会支持等因素可能在 FD 患者的就医行为中起了重要作用^[5];FD 伴抑郁症的患者可能存在较明显的精神质、内向性和神经质人格特点^[6]。一项以罗马Ⅲ标准的分析显示 FD 者中 33.2%有焦虑症状,45.3%有抑郁症状,25.6%存在焦虑抑郁症状,学历低患者的焦虑、抑郁阳性率最高^[7]。一项以罗马Ⅱ和罗马Ⅲ标准对比研究显示罗马Ⅲ标准更易理解和运用,FD 患者常合并精神、心理异常^[8];伊朗的一项研究显示消化性溃疡和 FD 患者较健康对照组易存在心理障碍,而 FD 患者的心理障碍状况要重于消化性溃疡患者^[9];我国广州一项研究把 FD 分为难治性 FD(RFD)和非难治性 FD(NRFD),结果显示,在 FD 中 24.4%为 RFD,RFD 患者的焦虑及抑郁阳性率明显高于 NRFD 患者^[10];我国广西针对少数民族地区大学生 FD 患者相关危险因素分析表明,大学生 FD 患者存在不同程度的心理健康问题,更多的表现躯体化和焦虑,并且存在运动时间和睡眠时间的减少^[11];亦有学者对护士群体进行调查发现,护士群体的功能性胃肠病患病与焦虑、抑郁、压力、疲劳等负性情绪相关^[12-13];一项针对我国不同地区大城市 FD 患者抑郁、焦虑现况研究显示 FD 门诊患者抑郁、焦虑症状和抑郁、焦虑障碍患病率高,且既往诊治率较低^[14-15];针对 FD 不同亚型的一项临床研究显示上腹痛综合征(EPS)和重叠型组精神症状以焦虑为主,而餐后不适综合征(PDS)则以抑郁为主^[16];也有学者研究显示 FD 与重型抑郁障碍(MDD)共患病率较高,且焦虑、抑郁程度严重,并发

现 FD 患者 37.7%有创伤性生活和被虐待经历^[17];韩国的一项研究也提示精神紧张和抑郁与 FD 有关^[18];因此从不同人群、不同地区、不同时间研究均显示 FD 与精神心理因素密切相关。

2 精神心理因素引发 FD 的病理生理机制

2.1 脑-肠轴 胃肠道由中枢神经系统(CNS)、自主神经系统(ANS)和肠神经系统(ENS)共同支配,大脑对传入信息进行整合后经神经-内分泌和自主神经系统将调控信息直接作用于胃肠道平滑肌细胞或传递到胃肠道的神经丛,这种将 CNS、ANS、ENS 连接的双向通路为脑-肠轴,他通过神经系统及一些肽类物质和细胞因子将大脑与胃肠道紧密的联系在一起,其中任一环节异常都可以对胃肠功能造成影响。目前随着神经胃肠病学研究逐渐深入,许多研究尝试 FD 的发病机制能从神经-内分泌网络中得到解释。胃肠道感觉通过初级神经元上传至延髓、脊髓相关部位,其参与内脏感觉的调控,功能 MRI 及正电子发射扫描(PET)的深入应用及技术的不断提高,可直接或间接观察胃肠受刺激后 CNS 的变化情况,有研究表明近端胃气囊扩张压力较低的情况下在 FD 患者中可激活痛觉中枢,较健康人群激活程度增高^[19]。ANS 维持胃肠道内环境稳定的同时也参与对心理应激的反应,吴改玲等^[20]的研究显示存在心理障碍的 FD 患者更易出现 ANS 受损。ENS 中存在牵张敏感和化学敏感两种机械感受器,接受各种刺激时产生胃肠道的知觉和感觉,而化学敏感性感受器出现调节异常,是 FD 患者产生症状的一项可能因素。

2.2 脑-肠肽(BGP) BGP 的靶向作用是脑肠轴的分子基础,通过脑肠的互相作用对 BGP 的水平进行调控。多项研究表明 FD 的发病可能与 BGP 的异常有关,BGP 直接或间接参与调节胃肠道的分泌、感觉和运动。BGP 是分布于胃肠道内分泌细胞、ENS、CNS 之间的多肽类物质,包括神经肽、胃肠激素、胃肠神经肽 3 类,目前发现 10 余种 BGP 与 FD 的发病相关,相关 BGP 多在胃肠黏膜、脊髓、延髓、下丘脑表达。生长激素释放肽(Ghrelin)分为非辛酰化、辛酰化和 obestatin,研究显示异常辛酰化 Ghrelin 水平可能与 FD 相关症状有关^[21]。何美蓉等^[22]研究发现 FD 中胃排空延缓患者餐后血浆胃泌素(GAS)含量明显高于正常对照和胃排空正常 FD 患者。5-羟色胺(5-HT)在 FD 患者中胃肠黏膜其阳性表达显著增高,朱良如等^[23]的研究发现胃感觉过敏与近端胃黏膜中 5-HT_{1A}受体表达增高及 5-HT 合成增加有关,多项研究表明 FD 与抑郁有关,而郭秉荣

等^[24]一项研究表明,5-HT 的变化可反映抑郁程度和状态,并可作为抑郁症诊断的临床辅助指标。胆囊收缩素(CCK)能抑制摄食、促进胆囊收缩、延缓胃排空、增加胰腺分泌、诱发饱胀感等,陈淑洁等^[25]的研究同样显示,FD 组患者的空腹血浆 CCK 水平较健康志愿者显著升高。生长抑素(SS)是一种广泛分布的 BGP,主要起抑制性作用,延迟胃排空、减弱胃肠运动等,一项研究显示^[22] FD 患者中餐后血浆 SS 水平明显升高,提示 SS 可能与 FD 相关。胃动素(MTL)能加速胃排空、促进胃肠运动,孙晓宁等^[26]的一项研究提示 FD 患者在餐后及空腹血浆 MTL 水平下降可能是其发病机制和病因之一。一氧化氮(NO)是胃肠中一种神经递质,起抑制性作用,孙雄等^[27]的一项研究显示,FD 患者中肥大细胞数与一氧化氮含量呈负相关,可能与 FD 发病有关。总之,BGP 分泌合成失调在 FD 发病机制中发挥了重要作用。

2.3 抑郁 抑郁可使胃肠激素分泌功能发生紊乱,其可能与抑郁影响大脑皮层至植物神经再通过脑肠-轴、脑肠肽而实现。张永燊、刘懿萱等^[28-29]采用强迫游泳试验(FST)和糖水试验(SPT)对先天抑郁大鼠的抑郁特性进行验证,通过腹壁回撤反射(AWR)评估大鼠对不同压力结肠扩张(CRD)的敏感性,通过免疫组织化学法检测大鼠结肠 5-HT 表达水平及结肠、大脑前额叶下缘皮质(IL)、前边缘皮质(PeL)、前喙扣带回皮质(rACC)、区域的 c-fos 表达水平,研究显示先天抑郁大鼠存在内脏高敏感性,其肠道高表达 5-HT 及结肠和大脑 IL、PeL、rACC 区域对内脏伤害性刺激的高反应性,有可能作为肠易激综合征及精神障碍的动物模型。

2.4 焦虑 焦虑使患者过分关注躯体症状,并进一步强化症状,使患者病情顽固及反复,生活质量受到较大影响,且多次就医,重复检查。在一项专家共识意见中阐述^[30],国内外多项临床试验,及 Meta 分析结果均显示,抗焦虑和抑郁药物可能对部分 FD 患者有显著的治疗作用。但精神心理因素通过何种机制影响 FD 尚不明确。合并精神心理异常的 FD 患者脑肠轴具体有哪些改变,这些改变通过何种具体途径影响到 FD 症状的产生,仍需要进一步的深入研究。

2.5 应激 应激是机体在各种社会、心理及内外环境因素刺激时出现的非特异性、全身性的反应,直接表现为精神紧张。而负性生活事件亦即应激性生活事件,包括住房拥挤、晋升受阻、学习工作压力、失业、贫困等,在 FD 患者组这些负性生活事件

刺激量和频数明显高于对照组,正性生活事件两组无明显差异,提示 FD 的危险因素之一可能是负性生活事件^[31]。

2.6 人格特质 人格特质指的是在不同的时间与不同的情境中保持相对一致的行为方式的一种倾向。能引发人们行为和主动引导人的行为,并使个人面对不同种类的刺激都能做出相同反映的心理结构。韩麦等^[5]的一项研究同样提示就诊的 FD 患者中人格偏离者较多见。熊娜娜等^[6]的一项研究显示,无论 FD 患者是否伴有抑郁,神经质得分较高的患者比例较高,可能具有易忧郁、情绪容易激动、多思虑等特点。FD 是慢性疾病,发病原因较多,人格特质可能是 FD 发病的原因之一。

3 FD 患者精神心理的治疗

3.1 心理干预治疗 目前对于伴有明显精神心理障碍的 FD 患者,可以进行心理干预治疗,尤其针对难治性功能性胃肠病,包括催眠疗法、动力心理治疗、认知行为疗法、松弛疗法和生物反馈治疗等,辅以心理干预治疗可改善患者生活质量,提高治愈率,减少复发,可以对常规治疗进行补充。张勤锋等的研究显示经常规治疗无效的 FD 患者,可能存在心理障碍绝不能忽视,而针对此类患者采用心理疗法合并抗焦虑及抗抑郁药物应用能取得较好的效果,在改善心理障碍的同时使躯体症状得到改善^[32]。易平等^[33]的一项研究显示,针对伴有睡眠障碍的 FD 患者,采用常规治疗结合抗焦虑和(或)抗抑郁及心理干预治疗可取得较好的疗效。

3.2 药物治疗 荟萃分析及多项临床试验表明,对伴有焦虑、抑郁的 FD 患者进行抗焦虑、抗抑郁治疗有一定疗效^[34],对伴有明显心理障碍者可选择 5-HT₄ 再摄取抑制剂(SSRI)或三环类抗抑郁药,在用药过程中应从小剂量开始,必要时加大剂量,并及时得到精神学科专家的指导和帮助,必要时进行转诊。一项多中心随机对照临床研究显示,FD 患者接受氟哌噻吨美利曲辛治疗能提高疗效^[35-36];亦有学者应用 5-HT_{1A} 受体激动剂坦度螺酮对 FD 伴有焦虑的患者进行治疗,2、4 周后,早饱症状、餐后饱胀不适和总体症状积分均有下降,提示坦度螺酮对于不能耐受苯二氮草类药物、精神抑制类药物、SSRI 类药物副作用时,是一种相对安全的选择^[37]。

4 目前存在的问题

随着我国经济的快速发展,生活方式和节奏的改变,人们面临的心理和精神应激不断增加,心身疾病的患病率呈上升趋势,不当的健康行为、健康理念、不当的诊治活动,均在加重这种趋势。FD 发

病机制仍不十分明确,有关分子水平的基础研究还需大力加强。目前消化科专科医师专业领域内身心健康问题的处置能力不足,缺乏心理干预及精神类药物治疗的经验,有待与精神学科专家合作与交流。

参考文献

- [1] TACK J, TALLEY NJ, CAMILLERI M, et al. Functional gastrointestinal disorders[J]. Gastroenterology, 2006, 130(16): 1466-1479.
- [2] MAHADEVA S, GOH KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(17): 2661-2666.
- [3] 张小平, 陈建平, 张中平. 某地区功能性胃肠病流行病学及其相关因素调查研究[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(24): 182-184.
- [4] 徐俊荣, 宋瑛, 司望利, 等. 西安地区常住人口社会心理因素与功能性胃肠病发病关系的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(1): 99-103.
- [5] 韩麦, 段丽萍, 黄悦勤, 等. 功能性消化不良就诊患者的人格特征研究[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(12): 997-1001.
- [6] 熊娜娜, 洪霞, 赵晓晖. 功能性消化不良共病抑郁症患者的人格特点[J]. 中国心理卫生杂志, 2014, 28(9): 641-645.
- [7] 张华娟, 沙卫红, 王华军. 630 例功能性胃肠病患者焦虑抑郁筛查分析[J]. 护理学报, 2014, 21(15): 69-71.
- [8] 姚学敏, 叶必星, 周烨, 等. 功能性消化不良罗马Ⅲ和罗马Ⅱ标准的比较及精神心理状况调查[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(5): 303-306.
- [9] MAHBOBEH F, FARZAN K, JAVAD SS, et al. Psychological factors in patients with peptic ulcer and functional dyspepsia[J]. Caspian J Intern Med, 2014, 5(2): 71-76.
- [10] JIANG SM, JIA L, LEI XG, et al. Incidence and psychological-behavioral characteristics of refractory functional dyspepsia: A large, multi-center, prospective investigation from China[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(6): 1932-1937.
- [11] 左国文, 梁列新, 黄丹, 等. 南宁市大学生功能性消化不良相关危险因素的调查[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(8): 1334-1336.
- [12] 赵洁, 罗文文, 楼玉英. 375 名护士功能性胃肠病患病情况的调查[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2014, 32(10): 747-748.
- [13] 王克敏, 黄云花, 傅桂芬, 等. 工作性质、情感宣泄方式对护士功能性消化不良的影响[J]. 护理研究, 2015, 29(6): 2131-2133.
- [14] 付朝伟, 徐飏, 陈维清, 等. 中国大城市肠易激综合征和功能性消化不良患者抑郁、焦虑现况研究[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(3): 151-154.
- [15] 陈爱锦, 王承党, 李文清, 等. 福建省功能性消化不良患者的临床特点调查[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(3): 325-328.
- [16] 胡巧燕, 张军, 冯义朝. 功能性消化不良不同亚型临床特征研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(3): 330-332.
- [17] 朱丽明, 洪霞, 方秀才, 等. 功能性消化不良与精神心理障碍共病的临床研究[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 525-529.
- [18] LEE SP, SUNG IK, KIM JH, et al. The Effect of emotional stress and depression on the prevalence of digestive diseases[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2015, 21(2): 273-282.
- [19] SHARMA A, LELIC D, BROCK C, et al. New technologies to investigate the brain-gut axis[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(2): 182-191.
- [20] 吴改玲, 蓝宇. 符合罗马Ⅲ标准 FD 患者心理测试及自主神经功能观察 44 例[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(16): 1473-1477.
- [21] KIM YS, LEE JS, LEE TH, et al. Plasma levels of acylated ghrelin in patients with functional dyspepsia[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(18): 2231-2237.
- [22] 何美蓉, 宋于刚, 智发朝, 等. 功能性消化不良患者胃动力障碍与胃肠激素及 G、D 细胞的关系[J]. 中华消化杂志, 2004, 24(1): 56-57.
- [23] 朱良如, 谢小平, 钱伟, 等. 5-羟色胺在胃机械感觉过敏中的作用[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(3): 166-168.
- [24] 郭秉荣, 杨岚, 刘佳丽, 等. 慢性不可预知应激诱导的抑郁大鼠血清中神经递质含量的动态变化[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(2): 138-144.
- [25] 陈淑洁, 王良静, 徐焕海, 等. 胆囊收缩素分泌及胰腺外分泌功能对消化不良的影响[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(12): 830-831.
- [26] 孙晓宁, 刘晓梅, 刘均平. 功能性消化不良患者胆囊排空及激素水平的研究[J]. 中华消化杂志, 2001, 21(6): 356-359.
- [27] 孙雄, 龚镭. 幽门螺杆菌、一氧化氮、肥大细胞及其脱颗粒在功能性消化不良各亚型发病中的作用研究[J]. 临床消化病杂志, 2007, 19(1): 26-27.
- [28] 张永燊, 杨长青, 段丽萍. 先天抑郁大鼠内脏敏感性研究[J]. 中华消化杂志, 2011, 31(6): 377-380.
- [29] 刘懿萱, 张永燊, 段丽萍, 等. 先天抑郁对大鼠幼年结肠乙酸刺激致慢性内脏高敏感的影响[J]. 北京大学学报(医学版), 2015, 47(2): 289-294.
- [30] 李延青. 中国功能性消化不良专家共识意见(2015 年, 上海)解读: 发病机制[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(4): 233-235.
- [31] 姜海琼, 汪佩文, 巫协宁, 等. 体重指数、生活满意度和负性生活事件在功能性消化不良发病中的作用[J]. 胃肠病学, 2011, 16(8): 478-481.
- [32] 张勤锋, 田明萍, 路英智. 功能性消化不良患者的心理检测与治疗[J]. 健康心理学杂志, 2002, 10(2): 86-88.
- [33] 易平, 马梁红. 伴睡眠障碍的功能性消化不良患者的综合疗效观察[J]. 广西医科大学学报, 2010, 27(4): 596-597.
- [34] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国消化不良的诊治指南[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(12): 832-834.
- [35] 王霞, 陈玉龙. 氟哌噻吨美利曲辛对伴抑郁的功能性消化不良患者疗效的多中心随机对照临床研究[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(7): 446-450.
- [36] YAN XJ, LI WT, CHEN X, et al. Effect of clinician-patient communication on compliance with flupentixol-melitracen in functional dyspepsia patients[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(15): 4652-4659.
- [37] 庞敏, 朱丽明, 方秀才, 等. 坦度螺酮治疗功能性消化不良合并焦虑的临床观察[J]. 协和医学杂志, 2015, 6(2): 115-118.

(收稿日期: 2016-06-23, 修回日期: 2016-10-31)