DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.14.037
第26卷第14期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 14
2004年7月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jul. 2004

文章编号:1000-5404(2004)14-1317-03

综述

胃肠起搏治疗胃肠动力紊乱性疾病

Gastrointestinal pacing for the treatment of gastric motility disorders

杨 敏,房殿春 (第三军医大学西南医院全军消化内科中心,重庆 400038)

胃肠动力紊乱性疾病十分常见,其发病率正呈上升趋势。目前对胃肠动力紊乱性疾病的治疗主要依赖促胃肠动力药物,但部分患者不能获得满意的疗效。另外,由于药物耗资的迅猛增加及药物相互作用,既加重了患者的经济负担,也引起了人们对药物不良反应及安全性的忧虑。故探索实用、经济、安全有效的新的治疗方法,有十分重要的意义。近年,采用胃肠起搏治疗胃肠动力紊乱性疾病日益受到关注。现收集近期文献,结合我们自己的工作,从胃肠起搏的原理、方法、对胃肠动力的影响及在胃肠动力紊乱性疾病治疗中的应用诸方面进行综述。

1 胃肠生物电活动是消化道运动的生理基础

动物和人体实验研究均证实,兴奋胃肠平滑肌收缩的过程始终伴随着胃肠生物电活动变化,即胃肠蠕动是由平滑肌的电活动激活的。其中,慢波是平滑肌收缩节律的控制波,通过控制收缩的兴奋阈值,使平滑肌细胞接受外来刺激而引起收缩。因此,慢波可决定胃肠蠕动的方向、节律和速度,是胃肠运动的基础。而动作电位是慢波去极化达阈电位水平时爆发的、负载于慢波降支或平台上的一系列峰电活动,能触发平滑肌收缩,其收缩的强度和张力与峰电发生率和强度成正比[1]。

2 胃肠动力紊乱性疾病与异常胃肠电活动的关系

平滑肌的电生理异常是胃肠动力紊乱性疾病发生的重要的病理生理基础之一。胃肠电活动异常在临床十分常见,其主要类型有:①胃电节律异常:包括胃动过速(tachygastrias)、胃动过缓(bradygastrias)和胃电节律紊乱(arrhythmia)。在正常人胃慢波频率为2.4~3.7次/min;当慢波频率为0.5~2.4次/min,称为胃动过缓;当慢波频率为3.7~9.0次/min,称为胃动过速;当慢波频率在0.5~9.0次/min的频谱上没有主峰,节律极不规则,则称为节律紊乱。胃动过速可能起源于远端胃窦的异起搏点,可向远端或近端传播,并常伴随一代偿期,在代偿期内正常的胃电活动不能传导至异位节律影响的区域,使平滑肌的收缩和胃排空发生异常。②正常慢波节律百分比减少,紊乱慢波节律百分比明显增加。③慢波传播速度缓慢,慢波失藕联、电-机械脱偶联。即在不同位置记录到的慢波频率不同;或不同位置慢波频率相同,但不同时相或即有动作电位却没有平滑肌收缩运动等。④慢波波形畸变,类正弦状慢波消失,而呈现不规则复合波或棘波等,其波幅、频率大幅波动。⑤慢波幅度低小、平台电位数目减少或缺乏;电静止或呈一直线。上述胃肠电活动异常可导致胃肠平滑肌收缩无力,甚至消失;胃张力低下,餐后胃窦动力低下;孤立性幽门收缩频率增加;逆向传导的十二指肠-幽门-胃窦收缩;从而导致胃潴留,胃排空延缓,进而引起嗳气、早饱、恶心、呕吐等一系列消化道症状。胃肠电活动异常通常与这些症状同时得到明显的改善或消失。

3 Cajal间质细胞与胃肠生物电活动

如心脏起搏一样,胃肠道亦存在起搏点。人胃起搏点位于胃大弯侧距贲门5~7 cm的区域,此处的内在电振荡节律最高,能驱动振荡频率较低的其他远隔部位产生"谐振",由此控制整个胃收缩的节律。小肠的不同节段也都存在起搏点,且整个小肠的电振荡节律形成了若干个频率平台。1982年,丹麦学者Thuneberg提出ICC(intestitial cells of cajal, ICC)具有起搏作用,可能为胃肠电的起搏细胞的假说,从而掀起了对ICC的研究热潮。随后的研究证实,ICC确实为胃肠慢波电位的起搏细胞,且与某些胃肠动力紊乱性疾病的发生有关[2-5]。支持ICC为胃肠电起搏细胞的证据有:采用膜片钳技术对ICC研究显示,离体的或培养的ICC属于兴奋型细胞,在膜电位水平时即发生自发性电压振荡,提示ICC为胃肠基本电节律的发生器[6];通过对胚胎期和出生后小鼠胃肠ICC和慢波的研究发现,在ICC网络结构形成后才出现胃肠节律性慢波,此为胃肠起搏的形态学基础[7]。胃肠起搏区有丰富的ICC网络,切除或破坏粘膜下ICC网络后慢波消失[2],阻断c-kit的表达可影响ICC发育成熟,慢波电位亦消失。ICC网络与平滑肌细胞之间形成广泛缝隙连接,此低电阻通道有利于推进起搏信号的传播[8]。ICC不仅发放节律性慢波,并且能通过ICC网络结构及平滑肌细胞完成慢波的传播[4]。

已有资料证明,存在于胃肠道各部位的胃肠起搏点的电振荡节律活动可被外加的不同频率的电流所"驱动",亦即胃肠起搏点的节律能够随外加的"驱动"电场节律的变化而变化,从而发生"驱动-跟随-谐振"效应。利用先进的电子技术模拟正常的胃肠生物电信号并反馈于胃肠起搏点以驱动慢波节律,使胃肠起搏点产生"跟随-谐振"效应,迫使胃肠跟随正常的蠕动规律,达到恢复或改变胃肠功能活动,消除或减轻症状的目的。

4 胃肠起搏的类型、方式及频率

依据电刺激频率的不同可将胃肠电刺激分为以下几种类型:①长脉冲电刺激:其脉宽为10~600 ms,由于这种电刺激的频率接近BER(basic electric rhythm),故常被称为胃肠起搏。②

作者简介:杨 敏(1974-),女,四川省岳池县人,博士研究生,讲师,主要从事胃肠动力和胃肠电生理方面的研究。电话:(023)68773037

收稿日期:2002-12-30;修回日期:2003-06-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

短脉冲刺激：其脉宽约为 300 μs，刺激强度为 2～6 mA，刺激频率为 4.0～5.0 IF（intrinsic frequency），故又称为高频胃电刺激；③串脉冲刺激：其波宽为 2～20 ms，强度为 2～10 mA，刺激频率为 1～100 Hz，其中以 10 Hz、20 Hz、50 Hz 常用，故又称为神经-胃肠电刺激。依据起搏方式的不同又可将胃肠起搏大体分为两类：①体内置入式胃肠起搏：包括浆膜置入电极法和粘膜吸附电极法。前者为一种侵入性方法，是通过剖腹手术或腹腔镜将刺激电极埋置于胃、肠浆膜肌层，直接控制胃肠道的电活动；而后者需经皮内窥镜的介入并借助于 X 线的引导，将带有电极的导管插入患者胃、肠腔内，并使刺激电极准确地吸附在胃肠起搏点对应的粘膜区，此法虽不需外科手术介入，但胃腔内粘膜吸附电极易脱落，不能满足患者对长时程胃肠起搏的需要。②体外胃肠起搏：它的起搏的波形和方式特殊。根据计算机非线性时空模拟胃肠生物电的结果和胃肠起搏理论[3,5]，采用不同频率的合成波，即由超低频类正弦基波及在其平台期或降支上叠加一系列双极高频脉冲而合成的“特殊波形”作为胃电刺激波形，并从胃肠起搏点在腹部体表的投影部位输入起搏信号，间接驱动胃高位起搏点，可获得明显的起搏效应[9,10]。体外胃肠起搏勿需外科手术介入，避免了手术所致创伤，感染等并发症，能满足患者对长时程体外“跟踪”起搏的需要。

胃肠起搏的频率一直是人们关注和争论的焦点。Lin 等[11]认为，当胃起搏频率为 110 % IF（intrinsic frequency）时，方可完全诱发慢波。而当起搏频率为 130 % IF 时，触发规则节律慢波的百分比降为 70 %。亦有作者采用与胃内在节律接近的起搏频率诱发出了慢波电位，并加速糖尿病性胃瘫模型犬的胃排空，或采用比胃内在节律高得多的刺激频率（20～1200 次/min 或 50 Hz）却不能驱动慢波，对胃内在节律的影响很小，但发现胃动力指数明显增加；在犬实验中，我科采用 110 % IF 类正弦基波叠加 10～30 Hz 高频脉冲进行胃起搏，发现此类刺激波形具有显著的驱动效应，使胃起步点产生起搏电位，并在此基础上触发平滑肌细胞爆发动作电位，从而纠正了异常的胃电节律，加速了胃排空[9,10]。故有关胃肠起搏的最适频率仍需进一步研究。

5 胃肠起搏对胃肠动力的影响

5.1 逆向起搏

在犬胃幽门处植入电子起搏器，采用 5.8～6.0 次/min、波宽 50～80 ms 的脉冲刺激行逆向起搏，可翻转离口方向的蠕动，使胃排空延迟；利用已去除近端十二指肠起搏点并行回肠造口术的大鼠行电脉冲逆向起搏，可延缓食物的传输时间，增加营养物的吸收时间；临床研究亦表明，采用逆向起搏治疗短肠综合征和术后倾倒综合征患者，可延缓小肠食物的传输和胃排空。以上研究提示逆向起搏对正常起搏点的正向传导作用有拮抗作用，可减弱顺向性机械收缩活动，胃排空延迟。

5.2 正向起搏

Roux 停滞综合征主要表现为胃肠动力低下，原因为 Roux 肢出现异位起搏点，对 Roux-en-Y 胃空肠吻合术模型犬 Roux 肢近端行正向起搏，可抑制异位起搏点，加速胃排空，改善食糜在肠道的传输功能；对切除了迷走神经干和胃窦并行 Roux-Y 空肠造口术的 SD 大鼠近端 Roux 支施行起搏，发现正向起搏可改善术后的胃排空延迟；Lin 等[12]研究表明，正向肠起搏可缩短食糜在肠道的传输时间。Forster 等[13]采用长时程正向起搏治疗顽固性胃轻瘫患者获得了满意的疗效。以上研究显示正向起搏有促胃肠动力的作用。

6 胃肠起搏的临床应用

胃肠起搏可用于以下疾病：

6.1 胃轻瘫

有症状的胃轻瘫患者常发生异常胃电活动（以胃动过速为主）。经胃起搏治疗可抑制异位起搏点，使异常胃电正常化，使胃排空加速，此时患者的临床症状也得到了显著改善[13,14]，尤其对恶心、呕吐、上腹不适的改善更为明显。胃起搏治疗后多数患者可主动进食，不再依赖静脉或肠道外提供营养，提高了患者的生活质量。

6.2 胃肠电节律紊乱综合征

由于胃肠生理起搏点功能紊乱或发生了异位起搏点，导致胃肠电慢波节律失常或无节律，胃电频率、幅度大幅波动，各导联慢波失偶联，慢波传播速度减小及传播方向逆转等，此时平滑肌常无收缩活动，患者常出现恶心、呕吐、嗳气、早饱等一系列的消化不良的症状，多数患者显示胃排空延迟。胃肠电节律紊乱发生的机制尚不明了，可能与精神因素、植物神经的功能活动及胃肠内分泌改变等有关。另外，人体和动物实验的研究表明，胃肠电节律紊乱可自发或药物诱发[15]。近年来的研究证明胃肠起搏能逆转胃电活动异常，建立正常的胃起搏模式以加速胃排空，缓解或消除临床症状[16]。

6.3 病态肥胖症

从胃窦行逆向起搏可延缓胃对固相和液相物的排空，抑制亢进的胃动力，降低食欲。最近，Argent 和 Cigaina 等[17,18]的研究表明，胃起搏可改变病态肥胖患者的饮食习惯，减少营养物的吸收，在短期内使患者的体重明显下降。

6.4 不能解释的或顽固性恶心和呕吐

有学者发现 48 % 的恶心和呕吐患者存在异常胃电活动（以胃动过速为主）。有研究表明，胃起搏可纠正异常胃电节律，改善这些症状及胃排空障碍，可能成为治疗顽固性恶心和呕吐的一种新方法[19]。一多中心临床研究表明，对严重顽固性恶心、呕吐患者采用波宽为 300 μs、频率为 12 次/min 的短脉冲刺激可显著缓解症状，恶心、呕吐发生的频率从 40 次/周减为 5 次/周。另外，有学者提出胃起搏可用于治疗因放疗或化疗所致的癌症患者的恶心呕吐及妊娠恶心与妊娠剧吐，但其作用需进一步研究。

6.5 术后胃肠功能紊乱

胃手术或胆囊切除术后，可测出各种胃肠电节律紊乱，可能与手术本身及植物神经、胃肠激素及患者的心理状态有关；在 R-Y 吻合术患者可记录到明显的过速的异位节律。研究证明胃起搏能抑制过速的异位节律，迫使胃肠恢复正常的蠕动规律。

6.6 肠易激综合征

其特征是肠道功能的易激性，病理生理基础为胃肠动力异常。故一般认为它是一种肠动力异常的疾病。多数研究表明，与健康人比较，此病患者结肠的收缩频率、收缩幅度和峰电爆发频率显著增强，尤其是在餐后或刺激后。便秘型患者表现则

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

相反。最近的研究证明, 肠起搏可纠正异常的肠电活动, 调节肠道的传输时间, 并改善其临床症状[20]。

6.7　功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)

FD 患者近 50 % 有胃固相排空延迟, 其中 60 % 存在胃电活动异常, 如规则慢波节律百分比明显下降, 餐后主频、餐后/餐前主功率无显著增加等[21]。有的 FD 患者胃电活动基本正常, 但肠电紊乱, 肠功能亢进。胃肠起搏可诱发规则慢波节律, 促进胃肠平滑肌恢复正常蠕动规律。胃肠起搏可能成为将来临床上治疗 FD 患者的主要途径之一。

6.8　胃食管反流疾病(gastroesophageal reflux disease, GERD)

研究表明, 38 % 的 GERD 病人存在胃电节律异常, 伴 EGG 异常的 GERD 病人的消化不良症状积分更高, 其中 58 % 的病人有胃排空延迟。胃起搏通过使异常的胃电节律快速正常化、胃排空功能加快而减少反流的发生率, 从而改善 GERD 的症状及减少复发。

7　展望

虽胃肠起搏治疗胃肠动力紊乱性疾病的研究取得了很大的进展, 但胃肠起搏作用的确切机制尚不清楚。Qian 等[22] 的研究表明, 以接近或稍高于 BER 的起搏频率驱动胃电慢波不是通过胆碱能神经介导的。而且, Wang 等[23] 从心电频谱分析中观察到这种频率的胃起搏不影响外源性神经的功能。因此, 它可能通过直接激活 Cajal 间质细胞或平滑肌细胞来调节胃动力功能。有研究表明[24], 采用 4.0 ~ 40.0 IF 的胃电刺激频率不能驱动慢波, 其可能通过改变中枢传入神经功能而起作用。另有研究表明[25], 采用 10 ~ 30 Hz 的胃电刺激频率可能通过激活自主神经系统或直接刺激肠肌间神经丛的 5-HT4 受体释放乙酰胆碱, 从而加强胃肠平滑肌的收缩。总之, 胃肠起搏可通过纠正异常胃电节律、抑制异位起搏点, 改变自主神经系统、ENS(enteric nervous system, ENS)及影响相关的神经中枢的功能活动等, 以迫使胃肠跟随正常的蠕动规律, 但其确切机制尚需进一步研究证实。

关键词: 胃肠起搏; 胃肠动力紊乱; 胃电胃轻瘫
中图法分类号: R570.5　　文献标识码: A

参考文献:

[1] Suzuki H. Cellular mechanisms of myogenic activity in gastric smooth muscle[J]. Jpn J Physiol, 2000, 50(3): 289—301.
[2] Ward S M, Sanders K M. Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal: from bench to bedside. I. Functional development and plasticity of interstitial cells of Cajal networks[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 281(3): G602—611.
[3] Hanani M, Freund H R. Interstitial cells of Cajal-their role in pacing and signal transmission in the digestive system[J]. Acta Physiol Scand, 2000, 170(3): 177—190.
[4] Horiguchi K, Semple G S, Sanders K M, *et al*. Distribution of pacemaker function through the tunica muscularis of the canine gastric antrum[J]. J Physiol, 2001, 537(Pt 1): 237—250.
[5] Takayama I, Horiguchi K, Daigo Y, *et al*. The interstitial cells of Cajal and a gastroenteric pacemaker system[J]. Arch Histol Cytol, 2002, 65(1): 1—26.
[6] Lee J C, Thuneberg L, Berezin I, *et al*. Generation of slow waves in membrane potential is an intrinsic property of interstitial cells of Cajal[J]. Am J Physiol, 1999, 277(2 Pt 1): G409—423.
[7] Ward S M, Harney S C, Bayguinov J R, *et al*. Development of electrical rhythmicity in the murine gastrointestinal tract is specifically encoded in the tunica muscularis[J]. J Physiol Lond, 1997, 505(1): 241—258.
[8] Daniel E E, Wang Y F. Gap junctions in intestinal smooth muscle and interstitial cells of Cajal[J]. Microsc Res Tech, 1999, 47(5): 309—320.
[9] 杨　敏, 房殿春, 龙庆林, 等. 胃起搏对胃动力紊乱模型犬胃排空的影响[J]. 第三军医大学学报, 2002, 24(12): 1449—1450.
[10] 杨　敏, 房殿春, 龙庆林, 等. 胃起搏对胃动力紊乱犬胃电活动的影响[J]. 世界华人消化杂志志, 2002, 10(10): 1152—1156.
[11] Lin Z Y, McCallum R W, Schirmar B D, *et al*. Effects of pacing parameters on entrainment of gastric slow waves in patients with gastroparesis[J]. J Physiol, 1998, 274(1): G186—191.
[12] Lin X, Peters L J, Hayes J, *et al*. Entrainment of segmental small intestinal slow waves with electrical stimulation in dogs[J]. Dig Dis Sci, 2000, 45(4): 652—656.
[13] Forster J, Sarosiek I, Delcore R, *et al*. Gastric pacing is a new surgical treatment for gastroparesis[J]. Am J Surg, 2001, 182(6): 676—681.
[14] McCallum R W, Chen J D, Lin Z Y, *et al*. Gastric pacing improves emptying and symptoms in patients with gastroparesis[J]. Gastroenterology, 1998, 114(3): 456—461.
[15] Kim Tae Wan, Beckett Elizabeth A H, Hanna Rhonda, *et al*. Regulation of pacemaker frequency in the murine gastric antrum[J]. J Physiol, 2002, 538(Pt1): 145—157.
[16] Owyang C, Hasler W L. Physiology and pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: from bench to bedside. VI. Pathogenesis and therapeutic approaches to human gastric dysrhythmias[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2002, 283(1): 8—15.
[17] D'Argent J. Gastric electrical stimulation as therapy of morbid obesity: preliminary results from the French study[J]. Obes Surg, 2002, 12(Suppl 1): 21S—25S.
[18] Cigaina V. Gastric pacing as therapy for morbid obesity: preliminary results[J]. Obes Surg, 2002, 12(Suppl 1): 12S—16S.
[19] Iadabaum U, Hasler W L. Novel approaches to the treatment of nausea and vomiting[J]. Dig Dis Sci, 1999, 17(3): 125—132.
[20] Shafik A, El-Sibai O, Shafik A A, *et al*. The motor efficacy of the artificial colonic pacemaker in colonic inertia patients[J]. Front Biosci, 2002, 7: 6—13.
[21] Lin Z, Eaker E Y, Sarosiek I, McCallum R W. Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia[J]. Am J Gastroenterol, 1999, 94(9): 2384—2389.
[22] Qian L, Lin X, Chen J D. Normalization of atropine-induced postprandial dysrhythmias with gastric pacing[J]. Am J Physiol, 1999, 276(2 Pt 1): G387—392.
[23] Wang Z S, Qian L W, Ueno T, *et al*. Mechanisms of various gastric electrical stimulation[J]. Gastroenterology, 2000, 118: 669.
[24] Tack J, Coulie B, Van Cutsem E, *et al*. The influence of gastric electrical stimulation on proximal gastric motor and sensory function in severe idiopathic gastroparesis[J]. Gastroenterology, 1999, 116: 1090.
[25] Mintchev M P, Sanmiguel C P, Otto S G, *et al*. Microprocessor-controlled movement of liquid gastric content using sequential neural electrical stimulation[J], Gut, 1998, 43(5): 607—611.

(编辑　栾　嘉)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net