综述

基于脑肠肽探讨针刺治疗急性胃肠损伤的作用机制

陈嘉琪¹, 钱义明¹, 钱风华¹, 李璟², 连佳明¹,
陈晓桐², 林柏柏¹, 丁纯蕾¹

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 1. 重症医学科, 2. 针灸科, 上海, 200080)

摘要: 急性胃肠损伤在 ICU 病房发病率逐年升高, 急性胃肠损伤对脓毒症的预后和治疗都有影响。目前急性胃肠损伤的西医治疗多采取胃肠道减压、抗感染、应用有益菌等基础对症治疗, 而中医治疗急性胃肠损伤则具有安全、副作用小等独特优势。研究发现针刺可以通过调节脑肠肽的分泌来控制炎症, 修复肠黏膜, 调节胃肠动力, 从而达到改善胃肠道功能的目的。本研究基于脑肠肽探讨针刺治疗急性胃肠损伤的作用机制。

关键词: 针刺; 脑肠肽; 急性胃肠损伤; 机制; 脓毒症

中图分类号: R 278; R 245 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)18-120-04 DOI: 10.7619/jcmp.20211167

Mechanism of acupuncture in the treatment of acute gastrointestinal injury based on brain-gut peptide

CHEN Jiaqi¹, QIAN Yiming¹, QIAN Fenghua¹, LI Jing², LIAN Jiaming¹,
CHEN Xiaotong², LIN Baibai¹, DING Chunlei¹

(1. Department of Critical Medicine, 2. Department of Acupuncture and Moxibustion, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200080)

Abstract: The incidence rate of acute gastrointestinal injury in ICU ward is increasing year by year, and acute gastrointestinal injury has an impact on the prognosis and treatment of sepsis. At present, the western treatment for acute gastrointestinal injury mostly adopts the basic symptomatic treatment such as gastrointestinal decompression, anti-infection and beneficial bacteria, while the traditional Chinese medicine for acute gastrointestinal injury has the unique advantages of safety and less side effects. It is found that acupuncture can control inflammation, repair intestinal mucosa and regulate gastrointestinal motility by regulating the secretion of brain-gut peptide, so as to improve gastrointestinal function. This study aimed to explore mechanism of acupuncture in the treatment of acute gastrointestinal injury based on brain-gut peptide.

Key words: acupuncture; brain-gut peptide; acute gastrointestinal injury; mechanism; sepsis

急性胃肠损伤在重症病房中的发病率为 68.08%。在脓症患者中,急性胃肠损伤首先累及的器官就是胃肠道,其发生和进展情况与预后密切相关^[1],急性胃肠损伤逐渐成为社会关注的焦点。2012 年欧洲重症医学会(ESICM)提出了“急性胃肠损伤”的概念,认为其是由急性疾病引起的重症患者胃肠道功能的损伤^[2],治疗上通常采用胃肠道减压、抗感染等局部对症措施,目前尚无特异性治疗方法。在探索特异性治疗方法的过

程中,已发现脑肠肽(BGP)的水平变化对急性胃肠损伤有一定影响。中医针刺可以通过调节 BGP 来治疗急性胃肠损伤,但其作用机制仍需进一步研究。本研究将基于 BGP 探讨针刺治疗急性胃肠损伤的作用机制。

1 现代医学的认识

脓毒症是患者对于感染的反应失去了调节的能力,无法清除感染物质,从而引起危及生命的器

官功能障碍的危急重症之一,其发病率逐年升高,发病机制极为复杂,涉及多个方面。脓毒症发作时常会优先侵袭胃肠道,导致黏膜屏障功能障碍、肠道动力紊乱等症状,并由此出现了“急性胃肠损伤”的概念。急性胃肠损伤可以诱发全身炎症反应(SIRS),最终会导致多脏器官功能衰竭,甚至死亡^[3]。一旦发生急性胃肠损伤,人体内肠道中的微生物繁殖所需的磷酸盐类物质就会相应减少,肠胃菌群的平衡被打破,导致胃肠道菌群紊乱;同时,胃肠道动力的减弱也会导致胃肠道清除致病菌的能力下降,致病菌大量繁殖加重了急性胃肠损伤的程度。

1.1 BGP

在研究急性胃肠损伤机制时发现,胃肠功能的紊乱会诱发白细胞介素-6、白细胞介素-10 等炎症介质的释放,而随着炎症介质水平的逐渐升高,焦虑症状也会加重,并会反作用于胃肠道,使胃肠道症状加重^[4-5]。治疗时,给予有益菌可缓解胃肠道症状和抑郁症等精神类疾病的相关症状,肠相关疾病与精神类疾病的高共患病率提示肠道与中枢神经系统可能存在双向沟通^[6]。脑肠轴就是 2 个系统沟通的桥梁。脑肠轴是存在于人体中的一个双向交通枢纽,它是由内分泌系统、神经系统以及免疫系统相互连接而成的,在体内发挥着重要的作用^[7-8]。BGP^[9-10]是脑肠轴发挥作用的重要物质基础,广泛分布在大脑和胃肠道系统中,是具有神经递质和激素双重功能的小分子多肽物质^[11-12]。研究^[13-14]发现胃肠功能紊乱时,肠道相关肌肉能量运动有关的信号通路变化都与 BGP 水平密切相关,脑肠轴的调控主要依靠 BGP 传递,其是脑肠轴的重要作用靶点。

1.2 BGP 对胃肠道的影响

目前研究^[15]发现的 BGP 多达 60 多种,如兴奋类胃肠肽类激素(如胃泌素、胃动素、5-羟色胺、P 物质等)^[16-17],其可以促进肠道蠕动,增强胃动力,清除有害菌;抑制类胃肠肽类激素(如胆囊收缩素、血管活性肽、生长抑素等)^[18],其可以抑制肠道蠕动,降低肠道黏膜水肿,减少肠道炎症反应。

BGP 广泛分布在胃肠道黏膜下神经丛、肌间和结肠等部位,以血管活性肽为例,其既是胃肠激素,也是抑制性神经递质,可以抑制平滑肌的收缩,从而达到降低胃肠道阻力的目的;血管活性肽还可以抑制单核细胞、T 细胞等产生促炎因子,减轻肠道的炎症反应程度,维持胃肠道功能,发挥

保护作用。BGP 分泌紊乱可以促使炎症细胞聚集,促进肥大细胞释放血清素、组胺等介质,从而加重胃肠道黏膜的病理改变,参与炎症反应,引起腹胀、腹泻等相关胃肠道反应。研究^[19]表明,各组织中酶学的变化、肌肉能量代谢相关信号通路改变都与 BGP 水平的变化相关。

1.3 BGP 的治疗应用

目前,西医对急性胃肠损伤的治疗主要是肠屏障修复、抗感染等,其中肠屏障修复主要靠补充益生菌,但 Meta 分析^[19]发现益生菌与减少感染具有相关性。同时,喂养不耐受等因素让益生菌难以在胃肠道中发挥作用。在危重症患者中,益生菌的作用并不明显。长期使用抗生素则会加剧肠道内环境的紊乱,加重胃肠损伤。

2 中医的认识

2.1 病因病机

在中医理论中,急性胃肠损伤没有明确的病名,主要表现为腹胀腹泻、恶心呕吐、便秘等,总体归属于“痞满”“腹胀”“泄泻”“反胃”“便秘”等范畴,主要病位在脾胃。《素问》提出“人无胃气曰逆,逆者死”“胃者,水谷之海,六腑之大源也”“五脏者,皆胃;胃者,五脏之本也”“脾胃者,仓廩之官,五味出焉”等说法,都着重强调了脾胃乃后天之本,气血生化之源,脾胃的盛衰直接关系到人的生命活动及存亡。《医编》曰:“脾胃居中,为上下升降之枢纽。”《景岳全书》曰:“气之为用,无所不至,一有不调,则无所不病。”上述观点均表明了气有不调之处,就是病本所在之处。因此,急性胃肠损伤的病因病机乃是气机逆乱、升降功能失调,本质是本虚标实。

2.2 治疗原则

中医治疗急性胃肠损伤时,主要分为中医内治法和中医外治法,内治法的治疗原则主要是通下或者益气健脾^[20],主要应用大黄、芒硝、陈皮、厚朴、党参、茯苓、枳实、半夏、木香等药物。由于急性胃肠损伤患者大多存在肠内营养不耐受的状况,无法接受中药汤剂的治疗,此法的应用受到限制。中医的针刺外治法可以刺激经络腧穴以调和脏腑阴阳,疏通机体气机,其操作简单、成本低,解决了危重患者胃肠道给药困难等问题。Meta 分析^[21]证明了针灸治疗急性胃肠损伤的有效性和安全性,值得进一步探究其作用机制以最大限度地发挥其治疗作用。

3 BGP 在针刺治疗中的作用机制

“脑肠学说”认为脑处于最上端,汇聚人体元神,而肠位于人体的最下处,转化人体糟粕。经络理论指出“头乃诸阳之汇”,手阳明大肠经、足阳明胃经均汇聚于头部,联系上下,形成通路,说明了脑肠的密切关系。早在 20 世纪,英国就有生物学家^[22]针对胃肠功能的调节提出了肠神经系统的概念,并进一步发现了脑肠轴-脑肠肽的存在,结合中医的脑肠学说,意识到针刺治疗急性胃肠损伤时,BGP 发挥了一定的作用。现代研究^[23]表明,针刺相关腧穴可以有效改善胃肠道症状,同时会伴随 BGP 水平的变化。研究^[24]进一步证明,针刺能有效治疗急性胃肠损伤的原因是降低了相关 BGP 的含量,在一定程度上降低了胃肠道黏膜的高敏感性,控制炎症因子分泌,促进胃肠道平滑肌的收缩,促进胃肠的排空,最终改善了胃肠功能紊乱。

3.1 控制炎症

李聪^[25]研究证明了 BGP 分泌紊乱可引起胃肠功能损伤,选择胃经、任脉等相关腧穴针刺,P 物质、血管活性肽等 BGP 分泌随之降低,胃肠功能损伤等症状会减轻,甚至消失。主要原因是相应 BGP 物质促进了炎症因子的吸收,同时也减轻了疼痛相关信号的传递。针刺可以通过 5-羟色胺信号系统改善内脏超敏反应和应激性结肠功能损伤,从而控制炎症因子^[26]。

3.2 修复胃肠黏膜

胃肠疾病症状好转时,BGP 水平也会随之发生变化。连林宇等^[27]在观察 2 组的基因和蛋白表达时发现,电针胃经腧穴可以加快胃黏膜损伤的修复,加速 BGP 恢复至正常水平,即电针胃经腧穴可以有效调节 BGP 对胃黏膜的修复。实验结果表明,中枢及外周组织途径通过 BGP 的高度表达对胃肠道进行调控,促进胃肠道黏膜的修复,改善胃肠功能损伤的临床症状。

3.3 调节胃肠动力

研究^[28]证明在脐部进行针刺也可以达到缓解胃肠道痉挛的目的,同时检测到血清 5-羟色胺、血管活性肽、P 物质等 BGP 水平有显著的下降趋势,这提示 BGP 与胃肠动力的相关性。周芳燕等^[29]证明 BGP 的分泌调节可以有效改善胃肠道麻痹甚至梗阻情况的发生。针刺相关穴位时,外周血及胃肠组织中的血管活性肽、生长抑素等

BGP 的含量提高,有效促进了胃肠蠕动,避免胃肠麻痹。占道伟等^[30]发现针刺太冲、三阴交等足三阴经相关腧穴时,可显著降低胃肠功能紊乱患者血清中 5-羟色胺等 BGP 的水平,缓解胃肠道的动力紊乱。研究^[31]发现,BGP 如胃饥饿素可以促进进食和肠道蠕动。若是从外界刺激 BGP 此类物质的产生,可以有效治疗肠道麻痹甚至肠梗阻,促进胃肠道在消化期间移动性的复合肌电活动,加强胃肠道的动力,缓解肠道麻痹^[32]。

4 总结

现代医学技术日新月异,急性胃肠损伤的治疗方法日益多元化,西医常规治疗目前具有局限性,受到多种因素的影响,需要结合其他治疗方法。针刺治疗效果显著,基于急性胃肠损伤的病因病机,针刺取穴需结合六经辨证,其病位在脾胃,本质为本虚标实,大多选取足阳明胃经、足太阴脾经、足少阳胆经等经络腧穴,如足三里、阳陵泉、阴陵泉、上巨虚等都有相关研究证明其在针刺治疗急性胃肠损伤中的作用。但是,针刺治疗急性胃肠损伤的作用机制较为复杂,立足于 BGP 探讨针刺治疗急性胃肠损伤的作用机制为:控制炎症因子,修复黏膜,调节胃肠动力,促进胃肠功能的修复。

患者临床症状复杂、多样,往往没有局限的胃肠损伤单一表现,其治疗效果无法更加直观地体现。同时,目前有关针刺治疗中 BGP 作用的研究多为小样本研究,没有充足的临床数据验证 BGP 作用机制,也对针刺治疗急性胃肠损伤的预后缺乏规范及足量的探索。后期需要进行大样本量、多中心的随机对照研究,增加其治疗方法的可行性和对比性研究。在针刺取穴时,存在一定随机性,并无固定穴位的共识,缺乏对照。由于临床患者症状的多样性,中医诊断缺乏相应规范、合理的标准。此后应该进行针刺固定穴位或治疗一类临床症状的研究,观察治疗前后 BGP 的变化曲线,进一步探究其作用机制以及对于治疗作用的敏感度。

参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, *et al.* The third international consensus definitions for Sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801 - 810.
- [2] REINTAM BLASER A, MALBRAIN M L, STARKOPF J, *et al.* Gastrointestinal function in intensive care patients: terminolo-

- gy, definitions and management. Recommendations of the ESCM Working Group on Abdominal Problems [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(3): 384-394.
- [3] HAAK B W, WIERSINGA W J. The role of the gut microbiota in Sepsis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(2): 135-143.
- [4] BASHASHATI M, REZAEI N, SHAFIEYOUN A, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(7): 1036-1048.
- [5] PINTO-SANCHEZ M I, HALL G B, GHAJAR K, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 448-459.
- [6] MORKL S, BUTLER M I, HOLL A, et al. Probiotics and the microbiota-gut-brain axis: focus on psychiatry [J]. *Curr Nutr Rep*, 2020, 9(3): 171-182.
- [7] MA Q, XING C, LONG W, et al. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 53.
- [8] FORSYTHE P, KUNZE W, BIENENSTOCK J. Moody microbes or fecal phrenology: what do we know about the microbiota-gut-brain axis [J]. *BMC Med*, 2016, 14: 58.
- [9] ANDREINA BAJ, MORO ELISABETTA, BISTOLETTI MICHELA, et al. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis [J]. *International journal of molecular sciences*, 2019, 20(6): 1482.
- [10] HOLZER P, FARZI A, HASSAN A M, et al. Visceral inflammation and immune activation stress the brain [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1613.
- [11] XUE Z, WU C, WEL J, et al. An orally administered magnololide A ameliorates functional dyspepsia by modulating brain-gut peptides and gut microbiota [J]. *Life Sci*, 2019, 233: 116749.
- [12] HE Y X, YANG C, WANG P, et al. Child compound *Endothelium corneum* attenuates gastrointestinal dysmotility through regulating the homeostasis of brain-gut-microbiota axis in functional dyspepsia rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 240: 111953.
- [13] 陈翠, 周萍, 赵贝. 脑肠肽 ghrelin 与脑功能障碍关系的研究进展 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33(10): 1033-1036.
- [14] 刘继东. 脾气虚证与脾阳虚证模型大鼠脑肠肽及小肠组织 cAMP/PKA 信号通路比较研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2016.
- [15] 杜晓娟, 汪龙德, 刘俊宏, 等. 功能性消化不良与脑肠轴机制研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(7): 116-118.
- [16] ZENG S Y, YANG L, HONG C L, et al. Evidence that ADAM17 mediates the protective action of CGRP against angiotensin II-induced inflammation in vascular smooth muscle cells [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 2109352.
- [17] 汤伯宗, 李熠萌, 丛军, 等. 痛泻要方对 RIN-m 细胞 TRPA1 表达及 5-HT 分泌的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(3): 1283-1286.
- [18] BELL L A, BELL K A, MCQUISTON A R. Activation of muscarinic receptors by ACh release in hippocampal CA1 depolarizes VIP but has varying effects on parvalbumin-expressing basket cells [J]. *J Physiol*, 2015, 593(1): 197-215.
- [19] 南梦蝶, 程诺, 贺倩, 等. 脾气虚证与神经内分泌相关的生化指标的关联性研究概述 [J]. *环球中医药*, 2020, 13(5): 930-937.
- [20] 周添奕, 钱风华, 黄馨云, 等. 基于数据挖掘探究危重症患者急性胃肠损伤的中医针灸诊治规律 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(8): 1606-1614.
- [21] JIN XIAN, WANG LING, ZHANG CHANGYUN, et al. Efficacy and safety of acupuncture as a complementary therapy for sepsis: A protocol of systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2019, 98(48): e18025.
- [22] 周吕. 肠神经系统脑肠肽 [J]. *中华消化杂志*, 1996(5): 287-289.
- [23] 布立影, 吕冬梅. 健脾疏肝针刺对腹泻型肠易激综合征患者脑肠肽及焦虑抑郁的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(10): 1074-1077.
- [24] 郭璇, 颜丽花, 李田田, 等. 中医护理对功能性消化不良肝郁脾虚证脑肠肽 CCK-5-HP 的影响 [J]. *实用中西医结合临床*, 2015, 15(1): 82-84.
- [25] 李聪. 针刺配合雷火灸治疗脾虚泄泻型肠易激综合征临床疗效观察 [J]. *中医药学报*, 2020, 48(3): 56-60.
- [26] 范明明, 李元, 白妍, 等. 针刺治疗功能性消化不良研究述评 [J]. *河南中医*, 2019, 39(4): 640-643.
- [27] 连林宇, 沈佳成, 何其达, 等. 电针对胃黏膜损伤大鼠胃黏膜组织饥饿素与生存素动态表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(1): 141-145.
- [28] 俞蕾敏, 张娅丽, 王延武, 等. 脐针治疗腹泻型肠易激综合征疗效及对脑肠肽的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2020, 28(13): 538-543.
- [29] 周芳燕, 宋彩芳, 周申康. 耳穴压豆联合穴位按摩治疗对胃癌术后胃肠功能恢复及脑肠肽分泌的影响 [J]. *中国现代医生*, 2020, 58(11): 159-162.
- [30] 占道伟, 孙建华, 罗开涛, 等. 针刺治疗腹泻型肠易激综合征及其对患者血清 5-羟色胺的影响 [J]. *中国针灸*, 2014, 34(2): 135-138.
- [31] 江苏敏, 赵艳钧, 李媛媛, 等. 基于脑肠轴论治肠易激综合征的中西医临床研究进展 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(21): 3351-3354, 3358.
- [32] 臧运华, 李霞, 郑志轩, 等. 补肾活血通腑方对慢性脑供血不足病人脑肠肽 Ghrelin 及大便间隔天数的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(5): 741-744.

(本文编辑: 周冬梅)