

针刺基于内脏高敏感治疗功能性胃肠病作用机制研究进展

郎璐¹, 全爱君², 尚莉莉^{3*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第三医院重症康复科, 黑龙江 哈尔滨

³北京中西医结合医院肾内科, 北京

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月27日

摘要

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)在人群中较为普遍, FGIDs有不同的病理生理机制, 常常出现误诊, 病情的反复造成患者多次就医, 严重影响患者的生活质量, 增加了患者的社会心理和经济上的双重负担。内脏高敏感(visceral hypersensitivity, VH)作为FGIDs的核心病理生理机制之一, 是导致患者腹部不适的主要原因。经相关实验及临床研究表明, 针刺疗法对内脏高敏感性具有显著的调节作用, 相对于常规疗法具有多方面的优势和潜力, 有着较高的应用价值, 针刺是如何通过调节VH最终达到治疗FGIDs的目的, 仍需要我们进一步探讨, VH的产生涉及多个系统, 本文外周、中枢及肠神经三个方面对针刺基于内脏高敏感对治疗FGIDs作用研究现状作一综述。

关键词

功能性胃肠病, 内脏高敏感, 针刺, 作用机制

Research Progress on the Mechanism of Action of Acupuncture Based on Visceral Hypersensitivity in the Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders (FGIDs)

Lu Lang¹, Aijun Quan², Lili Shang^{3*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 郎璐, 全爱君, 尚莉莉. 针刺基于内脏高敏感治疗功能性胃肠病作用机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 1332-1337. DOI: 10.12677/acm.2024.14123223

²Intensive Rehabilitation Department, The Third Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

³Department of Nephrology, Beijing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 27th, 2024

Abstract

Functional gastrointestinal disorders (FGIDs) are relatively common in the population, and they have different pathophysiological mechanisms, which are often misdiagnosed. The recurrence of the disease causes patients to visit the doctor several times, seriously affecting their quality of life and increasing the double burden on their socio-psychological and economic well-being. Visceral hypersensitivity (VH), as one of the core pathophysiological mechanisms of FGIDs, is the main cause of abdominal discomfort in patients. Experimental and clinical studies have shown that acupuncture therapy has a significant modulating effect on visceral hypersensitivity, which offers multiple advantages and potential compared with conventional therapy, and possesses high application value. However, how acupuncture regulates VH to ultimately achieve the purpose of treating FGIDs still needs to be further explored, as the development of VH involves multiple systems. Therefore, this paper reviews the current status of research on the role of acupuncture in the treatment of FGIDs based on visceral hypersensitivity from the three aspects of peripheral, central, and intestinal nerves.

Keywords

Functional Gastrointestinal Disorders, Visceral Hypersensitivity, Acupuncture, Mechanism of Action

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)在人群中患病率逐年升高, 据相关调查结果显示, 全球范围内成年人功能性胃肠病患病率超过 40% [1], FGIDs 患者在症状上大多存在相互重叠, 常常出现误诊, 为进一步明确诊断, 一般会接受大量的医学检查, 同时反复的就医增加了患者的社会心理和经济上的双重负担。FGIDS 发病机制复杂, 目前一般认为本病的发生与内脏高敏感、脑肠互动失常和免疫功能失调等多种因素相关[2]。内脏高敏感(visceral hypersensitivity, VH)作为 FGIDS 的核心病理生理机制之一, 是导致患者腹部不适的主要原因。VH 的产生涉及多个系统, 外周神经系统中, 伤害性感受器的激活和敏化是导致内脏高敏感的重要环节。中枢神经系统中, 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(HPA 轴)的功能紊乱以及大脑皮层和边缘系统的异常激活也被认为是内脏高敏感性的关键因素。肠神经系统中, 肠道菌群失调和神经递质失衡也会导致内脏感觉异常。针刺疗法是中医的重要组成部分, 具有悠久的历史和丰富的临床经验。近年来, 大量研究表明, 针刺疗法对内脏高敏感性具有显著的调节作用。可以更好地根据患者实际情况施以治疗[3], 延长疗效持续时间[4], 在治疗 FGIDS 方面具有独特的优势与潜力。本文旨在从外周、中枢、肠神经三个方面对针刺基于 VH 治疗 FGIDs 作用机制的研究现状进行简要综述。

2. 外周机制

内脏高敏感是指内脏器官对正常生理刺激产生过度的感觉反应,这一现象涉及复杂的外周机制。当外周感受器受到局部损伤、缺血等伤害性刺激,可增强初级传入纤维的反应性,造成外周伤害性感受器敏化,产生更多的神经冲动传入到脊髓,增加对疼痛的刺激反应。

2.1. 感觉神经纤维和神经递质

在外周,针刺信号通过感觉神经纤维传入,研究发现针刺可激活腹部穴位周围的躯体感觉神经纤维,这些神经纤维与支配胃肠道的内脏感觉纤维在脊髓背角有汇聚现象,针刺可改变这些感觉神经纤维对刺激的传导特性,调整其阈值,减少胃肠道过度的感觉传入。据相关实验结果证实,单独电针天枢能够显著提升 IBS 模型大鼠的内脏疼痛阈值,其结果与既往实验结果相吻合[5],表明了针刺对神经传导具有一定的调控作用。神经递质的释放也会直接增强初级传入纤维的反应性,导致伤害感受器敏化,包括前列腺素、5-HT、CGRP、SP 等。例如 SP 在 FGIDs 患者胃肠道中的异常表达,SP 物质是胃肠内分泌系统及胃肠道免疫的重要调节因子,当胃肠道发生炎症反应或损伤时,周围的神经末梢可直接释放 SP,直接引起内脏疼痛,裴丽霞等[6]研究发现,电针治疗后结肠中的 SP 等物质的表达直接下降,内脏阈值提高,可明确改善结肠的高敏感状态。

2.2. 免疫与炎症

FGIDs 患者存在内脏高敏感的同时常伴有肠道黏膜免疫功能的异常,免疫功能是对胃肠道的运动与分泌功能产生明显影响的系统。免疫细胞的异常激活可导致肠道屏障受损,肠道微生物组失调也会引起内脏疼痛的敏感性,被认为是 VH 的关键外周因素,菌群的紊乱是导致 FGIDs 的重要原因之一。随着菌群失调在疾病发生发展过程中的作用得到重视,针灸对肠道菌群的调控也在更多实验结论中被提及。相关研究发现,一种名为产气克雷伯氏菌的特殊细菌能产生大量的组胺,可能通过 H4 受体依赖的途径,最终导致肠道的肥大细胞增殖、激活,引发 VH [7],电针治疗可使肥大细胞数量明显减少,抑制其异常增殖和激活。韩名媛等发现针刺可通过炎症细胞的调控,改善肠道菌群的稳定,从而改善 VH 和肠道的异常运动[8]。除此之外,一些器质性原因以及慢性压力可能会导致肠道慢性低度炎症,相关研究发现,通过刺激局部穴位的神经末梢可激活肥大细胞等炎症细胞脱颗粒,介导黏膜免疫异常应答[9]。另外一起关于针刺联合温脾汤的临床研究发现,针刺对功能性便秘患者的恢复具有积极的促进作用,观察组的血清 TNF- α 、IL-6 和 IFN- γ 水平显著低于对照组,表明针刺可减轻患者肠道的炎症因子水平[10]。以上所述表明了针刺可以通过抑制外周炎症反应,调控肠道菌群,来改善胃肠道的微环境,减少对神经末梢的刺激和损伤,从而降低内脏高敏感的程度。

3. 中枢机制

中枢神经系统在处理内脏感觉信息中起到关键性的作用,脊髓背角是内脏感觉信息传入中枢的重要中继站,广泛地参与内脏痛敏信号的传递与调节[11]。

3.1. 脊髓水平的调节

内脏伤害性刺激传入脊髓背角后,在持续的内脏高敏感状态下,会引起脊髓背角神经元发生可塑性变化,如脊髓背角神经元的突触传递效能增强,这可能是因为神经递质及其受体的活动性增强(包括 AMPA 受体和 NMDA 受体),导致神经元对感觉传入的反应性增高。如 NMDA 受体作为经典的伤害性初级传入递质,参与了内脏痛觉的传导[12],NMDA 受体的激活对于中枢敏化的触发至关重要[13],而中

枢敏化是内脏高敏感的重要影响因素。周娟[14]等发现,电针可以下调 NR1 受体 mRNA 的表达,电针可能通过下调 NR1 受体的表达实现 IBS 的治疗作用。

3.2. 脑内各级中枢的作用

大脑在其中也起到关键性作用。大脑皮质相关区域的活动增强,会使患者对胃肠道不适的感知更加敏锐。丘脑就像一个信息的“分拣站”,它接收脊髓上传的感觉信息进行初步的分析和整合之后,再投射到大脑皮质等更高级的中枢,丘脑能够区分不同类型的内脏感觉的刺激强度和性质,将内脏感觉信息分类处理,感觉信息从丘脑传到皮层[15]。前额叶皮层在疼痛刺激的感知中起着重要作用,岛叶在处理内脏感觉和情绪方面起到核心作用,前扣带回则与疼痛的情绪体验有关。当中枢敏化时,这些脑区的活动会增强,让人更能察觉到自身内脏的不适,还可能产生焦虑、恐惧的情绪。岛叶后部接受来自孤束核和丘脑的投射,通过对岛叶皮层电刺激后发现部分患者出现胃和腹部的感觉,主要分布于岛中央后回[16],在内脏高敏感的情况下,岛叶可以放大这种感觉,当肠胃稍有不适,岛叶就会更加强烈地接受到这些信号,使不适症状更加明显。相关研究人员运用 fMRI 技术观察发现,功能性消化不良患者在岛叶、前扣带回等脑区的加工、处理、调节存在异常,使内脏敏感性增高[17]。研究报告显示,功能性便秘患者在接受针刺治疗后以右侧丘脑为种子点的功能连接网络发生了改变,包括右侧额上回、内侧额上回、眶部额中回、前扣带回、脑岛,左侧杏仁核、双侧丘脑,提示丘脑和前扣带回可能是针刺通便效应中靶向调节的重点脑区[18]。温馨等[19]基于 fMRI 技术研究发现针刺可调节 IBS-D 患者的异常活动脑区,使 IBS-D 患者中枢响应趋近正常化,可能是针刺治疗 IBS-D 的中枢机制之一。

4. 肠神经机制

肠神经系统被称为“第二大脑”,独立与中枢神经系统之外,由一级感觉神经元、中间神经元和支配胃肠效应的运动神经元构成,主要释放神经肽 Y、血管活性肠肽、乙酰胆碱和 NO,用于调节胃肠道局部血流量及胃肠的节律性收缩,同时将疼痛信号传递至前扣带回、丘脑、前额叶等痛觉中枢。

4.1. 肠道感受器与神经调节

从机制来讲,肠道内的感受器,如机械感受器、化学感受器,在受到刺激后会将信号通过肠神经元进行传递。正常情况下,这些信号会适度反馈胃肠道的症状。当肠神经机制引起内脏高敏感时,一方面,肠道的感受器可能出现功能异常,变得过度敏感,例如炎症介质刺激化学感受器,使其对正常的化学物质也会产生强烈的反应。另一方面,神经递质的调节也在肠神经信号传递中起到重要作用。NO 是一种抑制性神经递质,在胃肠道蠕动反射中起下行性抑制作用,调节胃肠运动和内脏感觉,但当胃肠道中的 NO 合成过多时,会使胃肠道蠕动加快,增加平滑肌对其的敏感性,致内脏高敏感的发生[20]。王威等[21]发现,内脏高敏感模型组大鼠 NO 水平较正常组大鼠均显著升高,电针组中二者水平均有降低,差异有统计学意义,提示降低血清中 NO 水平可能与电针缓解慢性内脏痛作用相关。5-HT 也是一种重要的调节胃肠功能的神经递质,约 95% 分布于胃肠道中,参与胃肠道的感觉、运动和分泌功能,与患者内脏感觉异常等症状密切相关。李丹[22]等发现经电针足三里、内关、太冲干预后均达到缓解胃肠功能紊乱,减轻炎症反应,增强机体免疫功能,其中足三里穴效果最佳。

4.2. ENS 的局部调控

肠脑轴,是人体内由大脑、肠道共同构成的系统,主要通过三个层面对胃肠道进行调控,第一层面就是肠道神经系统(ENS)的局部调控[23]。ENS 广泛分布于胃肠道内壁,形成了一个复杂而庞大的神经网络,能独立调节肠道运动[24],ENS 可以根据具体情况,精准地控制胃肠道肌肉的收缩和舒张,促进消化

和吸收的顺利进行。当 ENS 出现功能异常时,可能会导致内脏高敏感。例如 ENS 神经元兴奋性改变可能会放大胃肠道正常的感觉信号,原本食物消化过程或正常的肠道蠕动经 ENS 异常放大后,就会产生过度的不适。另外,肠道炎症也会影响到 ENS 的正常功能,导致神经递质释放异常、神经元损伤等异常情况,这些变化会进一步干扰 ENS 对胃肠道感觉的正常调节,从而促使内脏高敏感的发生、发展,进一步加重胃肠道功能异常变化。ENS 中大量的神经元属于中间神经元,对于这类神经元的性质功能目前尚不明确,研究较多的是 5-HT。5-HT 在胃肠道疾病的发生、发展中起重要作用,是胃肠道蠕动及感知功能调节的重要信号分子[25],病理情况下,肠道受到刺激,ECs 激活,释放 5-HT 与其相应受体结合,诱导肠道分泌神经递质,引起平滑肌细胞反应,影响肠道蠕动,改变肠道菌群结构、组成,介导肠道免疫[26],诱导肠道蠕动与分泌反射,导致内脏敏感性[27]。潘小丽等[28]的实验研究发现电针对 EGCs 超微结构和肠道神经细胞有明显的修复作用,提示电针能够对 ENS 进行修复,从而改善胃肠运动。

5. 总结与展望

针刺作为传统中医疗法,对于基于 VH 引起 FGIDs 有着独特的治疗作用。从中医角度来看,针刺可通过疏通经络、调和气血等方式来调节人体脏腑功能,改善胃肠的气血运行,进而缓解胃肠不适症状。从现代医学角度讲,针刺能够通过多方面因素对引起 VH 的相关机制产生影响,干预内脏高敏感状态,比如调节肠道神经系统(ENS)的功能,使其对胃肠道刺激的感知和传导恢复正常,避免异常放大感觉信号,从而减轻患者对胃肠道正常生理活动产生的疼痛或不适等敏感反应。在临床疗效方面,多项临床研究及实践表明,针刺在改善功能性消化不良、肠易激综合征等常见的功能性胃肠病症状方面有一定效果。患者在接受针刺治疗后,像腹痛、腹胀、腹泻、便秘等症状的发作频率、严重程度往往能得到不同程度的降低和缓解,提高了患者的生活质量。而且针刺治疗相对药物治疗来说,副作用较小,更容易被部分患者所接受。目前引起 VH 的机制尚未完全明确,未来需要借助更先进的技术手段,如功能性磁共振成像(fMRI)、基因检测等,进一步深入探究针刺调节内脏高敏感的具体分子机制、神经环路变化等,更清晰地揭示针刺发挥作用的内在本质,为精准治疗提供坚实理论基础。同时要加强中医学与现代医学的融合,联合药物、心理干预、康复训练等其他治疗方法,取长补短,形成综合治疗模式,为功能性胃肠病这类复杂的、涉及多因素的疾病提供更全面、更有效的解决方案,更好地服务广大患者。

参考文献

- [1] Ding, L., Duan, J., Yang, T., *et al.* (2024) Association between Circadian Syndrome and Chronic Diarrhea: A Cross-Sectional Study of NHANES 2005-2010 Data. *Frontiers in Physiology*, **15**, Article ID: 1301450.
- [2] Drossman, D.A. and Hasler, W.L. (2016) Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*, **150**, 1257-1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>
- [3] 赵鲁卿, 时昭红, 张声生. 功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2023) [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(3): 1372-1378.
- [4] Yang, J., Wang, L., Zou, X., Yan, S., Wang, Y., Zhao, J., *et al.* (2020) Effect of Acupuncture for Postprandial Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Annals of Internal Medicine*, **172**, 777-785. <https://doi.org/10.7326/m19-2880>
- [5] 郭兴婧, 陈少宗, 常晓丽, 等. 电针天枢对肠易激综合征模型大鼠结肠敏感性与心率频域的调控作用[J]. 吉林中医药, 2021, 41(9): 1121-1124.
- [6] 裴丽霞, 张伟, 宋亚芳, 等. 电针“天枢”穴对感染后肠易激综合征内脏高敏感模型大鼠结肠肥大细胞活化和 P 物质的影响[J]. 针刺研究, 2018, 43(7): 419-423.
- [7] De Palma, G., Shimbori, C., Reed, D.E., Yu, Y., Rabbia, V., Lu, J., *et al.* (2022) Histamine Production by the Gut Microbiota Induces Visceral Hyperalgesia through Histamine 4 Receptor Signaling in Mice. *Science Translational Medicine*, **14**, eabj1895. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj1895>
- [8] 韩名媛, 梁吉, 孙忠人, 等. 基于“神经-内分泌-免疫”网络探讨针刺治疗功能性胃肠病机制[J]. 中国中西医结合

- 杂志, 2023, 43(7): 886-890.
- [9] Meleine, M., Accarie, A., Wauters, L., Toth, J., Gourcerol, G., Tack, J., *et al.* (2019) Colonic Hypersensitivity and Low-grade Inflammation in a Spontaneous Animal Model for Functional Gastrointestinal Disorders. *Neurogastroenterology & Motility*, **31**, e13614. <https://doi.org/10.1111/nmo.13614>
- [10] 段亚平. 针刺联合温脾汤对老年慢性功能性便秘患者炎症因子、胃肠激素及生活质量的影响[J]. 光明中医, 2021, 36(18): 3049-3052.
- [11] Lázár, B.A., Jancsó, G., Oszlács, O., Nagy, I. and Sántha, P. (2018) The Insulin Receptor Is Colocalized with the TRPV1 Nociceptive Ion Channel and Neuropeptides in Pancreatic Spinal and Vagal Primary Sensory Neurons. *Pancreas*, **47**, 110-115. <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000959>
- [12] 陈颖, 赵妍, 罗丹妮, 等. 基于内脏高敏论针刺治疗 IBS 的机制研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(10): 169-173.
- [13] Woolf, C.J. (2007) Central Sensitization: Uncovering the Relation between Pain and Plasticity. *Anesthesiology*, **106**, 864-867. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000264769.87038.55>
- [14] 周娟, 李为民. 电针对肠易激综合征大鼠脊髓 NMDA 受体表达的影响[J]. 上海针灸杂志, 2008(6): 38-40.
- [15] 王宁, 王锦琰, 罗非. 丘脑-皮层感觉通路上的反馈调节[J]. 生理科学进展, 2008(1): 61-63.
- [16] 周沁, 朱权, 陈武超. 岛叶皮层的功能解剖[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(12): 1955-1958.
- [17] 万坚, 朱莉, 周慧, 等. 功能性消化不良患者水负荷试验时大脑感知作用的 fMRI 研究[J]. 胃肠病学, 2011, 16(12): 721-725.
- [18] 张丹, 周肸, 万叶敏, 等. 功能核磁在针刺改善脑功能治疗功能性便秘中的应用及进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(2): 276-279.
- [19] 温馨. 基于 fMRI 技术研究针刺治疗腹泻型肠易激综合征的中枢响应特征[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2022.
- [20] 赖泽栋, 裴丽霞, 耿昊, 等. 基于内脏高敏感浅析肠易激综合征的针灸镇痛机制[J]. 中医康复, 2024, 1(10): 1-6.
- [21] 王威, 吕恩基, 张燕, 等. 针刺上巨虚穴对肠易激综合征大鼠血清一氧化氮含量和一氧化氮合酶活性的影响[J]. 河北中医, 2011, 33(6): 914-915.
- [22] 李丹, 李佳, 吴松. 电针“足三里”“内关”“太冲”穴对腹泻型肠易激综合征大鼠炎症反应相关物质的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(8): 238-241.
- [23] 柳红良, 白宇宁. 基于罗马IV标准探讨功能性消化不良中西医心身诊疗思路[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(10): 1138-1141.
- [24] 李艳秋, 姚俊鹏, 鄢香芸, 等. 针刺治疗功能性便秘的机制研究进展[J]. 针刺研究, 2024, 49(1): 79-87.
- [25] Orlando, A., Chimienti, G., Notarnicola, M. and Russo, F. (2022) The Ketogenic Diet Improves Gut-Brain Axis in a Rat Model of Irritable Bowel Syndrome: Impact on 5-HT and BDNF Systems. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 1098. <https://doi.org/10.3390/ijms23031098>
- [26] 单子鸿, 胡晓青, 李峰, 等. 5-羟色胺在胃肠道疾病中的作用及其机制研究进展[J]. 天津医药, 2024, 52(4): 438-443.
- [27] Gao, R., Wu, C., Zhu, Y., Kong, C., Zhu, Y., Gao, Y., *et al.* (2022) Integrated Analysis of Colorectal Cancer Reveals Cross-Cohort Gut Microbial Signatures and Associated Serum Metabolites. *Gastroenterology*, **163**, 1024-1037.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.06.069>
- [28] 潘小丽. 电针对功能性消化不良大鼠 Cajal 间质细胞的影响及机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.