

针刺治疗功能性消化不良的相关机制研究进展

刘洋¹, 刘彩霞¹, 郑颖新¹, 邱玲^{2,3}

¹成都中医药大学针灸推拿学院, 四川 成都

²四川省名中医邱玲工作室, 四川 成都

³成都市中西医结合医院, 四川 成都

收稿日期: 2024年7月28日; 录用日期: 2024年9月2日; 发布日期: 2024年9月19日

摘要

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种常见的功能性胃肠疾病, 临床表现为胃脘痛或灼烧、餐后饱腹或早饱。现有研究证实针刺可有效缓解FD的临床症状, 然而FD的针刺治疗机制尚无系统性阐述。本文通过查阅相关文献, 整理及归纳现有相关研究, 以此探讨针刺治疗FD的相关机制。经总结与分析将发现针刺治疗FD的作用机制主要包括调节胃肠动力、影响脑肠肽的表达、降低内脏高敏感性、调节脑-肠轴互动等相关因素, 但尚未形成系统化研究。本文通过总结针刺治疗FD的相关机制, 结合针刺起效相关可能机制, 对未来FD相关机制研究提出思考与展望。

关键词

功能性消化不良, 针刺, 治疗机制, 综述

Research Progress on the Related Mechanisms of Acupuncture Treatment for Functional Dyspepsia

Yang Liu¹, Caixia Liu¹, Yingxin Zheng¹, Ling Qiu^{2,3}

¹College of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of TCM, Chengdu Sichuan

²Qiu Ling Studio of Famous Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

³Chengdu Integrative Medicine and Western Medicine Hospital, Chengdu Sichuan

Received: Jul. 28th, 2024; accepted: Sep. 2nd, 2024; published: Sep. 19th, 2024

Abstract

Functional dyspepsia (FD) is a common functional gastrointestinal disorder, whose clinical

manifestations are epigastric pain or burning, postprandial fullness or early satiety. Current studies have confirmed that acupuncture can effectively relieve the clinical symptoms of FD. However, there is no systematic elaboration on the acupuncture treatment mechanism of FD. By consulting relevant literature and collating and summarizing existing related studies, this article explores the relevant mechanisms of acupuncture treatment for FD. Through summary and analysis, it will be found that the mechanism of acupuncture in treating FD mainly includes regulating gastrointestinal motility, influencing the expression of brain-gut peptides, reducing visceral hypersensitivity, regulating the brain-gut axis interaction and other related factors, but systematic research has not yet been formed. This article summarizes the relevant mechanisms of acupuncture treatment for FD and combines the possible mechanisms related to the effect of acupuncture, and puts forward thoughts and prospects for future research on the related mechanisms of FD.

Keywords

Functional Dyspepsia, Acupuncture, Treatment Mechanism, Review

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

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是以特异性上腹疼痛、上腹灼热感、餐后饱胀和早饱为主要症状,同时伴有胀气、嗝气、恶心呕吐的一组临床综合征[1][2]。据流行病学调查显示,全球范围FD的发病率高达10%~30%,其中亚洲发病率为8%~23% [3]。本病的发病率高且逐年上升,严重影响了患者的工作和生活,同时耗费了大量的医疗资源[1]。由于FD的发病机制复杂,治疗目前尚是临床上的一个艰巨挑战。而针刺作为中医学的作用组成部分,治疗FD疗效确切,但具体作用机制还有待进一步深入。本文就针刺治疗FD的作用机制进行综述,对丰富临床诊疗思路、探索更佳治疗方案提供参考。

2. 针刺治疗FD相关发病机制研究

现代医学认为FD的病理机制在于胃肠道动力障碍、胃肠激素失衡、内脏高敏感性、脑肠轴调节失衡等[4]。其临床表现为胃调节障碍包括餐后饱胀、早饱感、中上腹胀痛、中上腹灼热感、嗝气、食欲缺乏、恶心等[5]。目前文献研究已证实针刺可影响FD相关病理机制发生,改善FD相关临床表现。现将针刺治疗FD相关发病机制研究进展总结如下。

2.1. 针刺可调节胃肠动力

胃肠道的运动主要是由于平滑肌的收缩和舒张以及食物消化吸收时的蠕动,胃分泌失调、胃排空减慢、精神情绪异常等因素均可诱发胃肠运动障碍,使食物不能充分转化为食糜,从而出现餐后饱胀、早饱、腹痛、嗝气等临床症状。针刺主要通过神经-内分泌-免疫系统进行多层次、多系统、多靶点协同作用来达到调节胃肠动力的目的[6]。针刺信号首先通过外周神经系统传递到中枢神经系统(CNS),在中枢神经系统中得到反馈,然后通过交感神经系统和副交感神经系统传递到肠道神经系统(ENS),在肠道神经系统中通过改变胃肠道的电生理活动来调节胃肠运动。研究[7]表明在特定穴天枢及上巨虚进行电针刺刺激能够通过改变肠神经系统、对兴奋性和抑制性神经元产生不同影响、恢复收缩肌与舒张肌之间的协调,以及与中枢神经系统和外周神经通路协同作用,来改善便秘患者的肠道蠕动功能。针刺可刺激不同激素类物

质的分泌, 该类物质进入到消化道可起到调节胃肠动力的作用, 浮针[8]可降低轻度至中度肠易激综合征(IBS-D)患者的血管活性肠肽、胃动素和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平, 并改善轻度至中度 IBS-D 患者的胃肠动力, 这可能是通过调节胃肠激素、炎症因子等水平实现的。针刺通过刺激穴位下的神经末梢, 激活大量细胞因子、神经递质等, 作用于炎症因子和免疫因子, 产生免疫抑制或免疫激活反应, 从而调节胃肠动力。郑洋等[9]研究发现, 电针“足三里”改善术后肠麻痹小鼠胃肠道动力, 可能是由于抑制了小鼠肠道肌层巨噬细胞的活化, 减轻了小鼠胃肠道局部炎症。综上, 针刺可通过神经机制、内分泌机制以及免疫机制来达到调节胃肠动力的作用。

2.2. 针刺可调节胃肠激素水平纠正异常脑肠肽的表达

脑肠肽(BGP)是大脑和消化系统中常见的一种小分子多肽类物质, 目前与 FD 相关的脑肠肽物质主要包括 P 物质(SP)、血管活性肽(VIP)、胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)、胆囊收缩素(CCK)、促生长激素释放素、促肾上腺皮质激素释放素(CRH)、生长抑素(SS)、降钙素基因相关肽(CGRP)、5-羟色胺等[10]。上述与 FD 相关的脑肠肽大部分为兴奋类胃肠肽类激素, 其中 VIP、SS、CCK 为抑制类胃肠肽类激素[11]。胃肠道激素分泌水平与胃肠道的蠕动及排空功能有着密切联系, 胃肠激素水平的高低直接参与调控胃肠活动, 胃肠动力的情况可以通过胃肠激素水平体现出来。胃饥饿素(Ghrelin)、胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)均是重要的胃肠激素, 主要由消化道分泌, 有促进胃肠道运动的功能[12]。肖逸等[13]研究表明电针“内关”“足三里”可有效改善模型 FD 大鼠的一般情况和提升大鼠胃窦组织 MTL、Ghrelin 水平, 提示电针“内关”“足三里”可能通过调节胃肠激素水平治疗 FD。敖雪仁等[14]通过电针疗法对腹部手术患者胃肠功能及血清胃泌素水平的影响研究表明常规术后治疗联合电针疗法可促进腹部手术患者术后胃肠功能的恢复, 提高 GAS 水平, 有效减少胃肠功能紊乱的发生。以上研究均提示, 针刺调节胃肠激素水平纠正异常脑肠肽是其改善 FD 症状的重要物质基础。

2.3. 针刺可改善内脏超敏状态

内脏超敏状态会导致胃肠道运动异常, 从而引起腹痛和腹泻等症状。内脏超敏状态的影响因素主要有中枢敏感性增高对内脏超敏状态的促进作用; 敏感受体被激活(包括辣椒素受体(TRPV1)、蛋白酶激活受体 2(PAR2)、酸敏感离子通道); 炎症递质的释放(5-羟色胺、促肾上腺皮质激素释放素) [15]。陈颖等[16]在动物实验研究中表明, 针刺能有效降低脊髓背根神经节中 Pirt 的表达, 抑制结肠粘膜 TRPV1 的分泌, 降低大鼠内脏高敏感性、改善腹痛症状, 起到治疗作用。研究[17]表明电针“足三里”可以调节 FD 大鼠胃组织中 PAR2 和 TRPV1 蛋白的表达, 从而干预 FD 大鼠的内脏超敏反应。电针“足三里”能降低下丘脑和结肠中促肾上腺皮质激素释放因子受体 2 (CRFr2)的表达, 进而减少 CRH 的释放, 从而显著改善应激引起的内脏超敏反应[18]。

2.4. 针刺可调节脑 - 肠互动平衡

FD 是脑肠相互作用障碍性疾病这一结论在罗马IV指南中被明确指出。脑肠轴是一条中枢神经系统与胃肠道感觉神经和效应器神经复合物之间的双向通信网络, 它通过中枢神经系统、自主神经系统(ANS)和肠神经系统来对胃肠进行调控。ENS 是通过传入的神经元将胃肠的感觉传递给 CNS, CNS 又整合从中枢及脊髓接收到的信息, 并通过 ANS 或者神经内分泌系统传到 ENS [19] [20]。刘云龙等[21]研究表明电针“足三里”对胃肠运动的调节主要是通过激活不同的中枢神经核团以整合和传递信息, 通过外周自主神经系统影响胃肠神经递质、激素分泌和肥大细胞脱颗粒、或直接通过 AMP 激活蛋白激酶(AMPK)和干细胞因子(SCF)信号调节 c-Kit 的表达, 进一步影响 Cajal 间质细胞(ICC)的增殖和分化, 从而共同调节胃肠道运动障碍。

功能性消化不良的发生与肠道微生物群失衡、细胞因子释放过多和肠道通透性变化密切相关。这些因素可能会引起炎症或免疫系统的失衡，从而引起患者的疼痛、焦虑情绪以及内脏敏感性，并通过脑肠轴将这些信息反馈给大脑。大脑顶叶的中央后会与初级感觉皮层相对应，接收来自身体的各种感觉[22]。多项神经影像学研究证实了FD的中枢病理涉及到大脑中央后回。一项基于功能核磁共振研究表明[23]针刺中脘及足三里穴，可显著提高FD患者大脑左侧中央后回的低频波动幅度(ALFF)，改善其SID(消化不良症状指数)评分；采用头针联合经颅重复针刺法刺激大脑相关区域，也可改善FD患者的胃肠道症状和缓解患者的焦虑情绪及睡眠障碍[24][25]。研究表明[26]ANS功能异常与FD症状密切相关，而针刺治疗对增加迷走神经活动和调节自主神经平衡有显著效果。ENS由位于胃肠道的神经元、神经递质和其支持的神经元细胞组成，其中肠神经胶质细胞(EGCs)是调节肠道功能和维持肠道平衡的重要细胞。研究表明，电针对EGCs和肠神经细胞的超微结构有明显的修复作用，提示电针具有修复ENS和改善胃肠道运动的作用[18]。

3. 针刺治疗FD相关可能机制

FD的发病机制与迷走神经失衡、十二指肠嗜酸性粒细胞的脱颗粒反应、肠上皮细胞外分泌体的分泌等因素可能有关。FD患者的腹痛、腹胀等临床表现可能是因为局部炎症反应，激活自身免疫系统分泌炎性物质而产生的。针刺治疗FD的起效机制可能与通过调节自主神经，激活胆碱能抗炎通路，调节免疫应答降低炎症反映有关。

3.1. 针刺调节迷走神经

除了肠道微生物群与中枢神经系统之间通过免疫和内分泌通路的沟通联系外，迷走神经也是微生物群-脑-肠轴的重要组成部分，多项研究表明，交感-迷走神经平衡在针灸治疗FD中发挥着重要作用。目前多项临床研究表明，针刺可通过迷走神经激活胆碱能抗炎通道，从而改善各种胃肠道炎症反应。经皮耳穴迷走神经刺激疗法(taVNS)是将中医耳穴理论与迷走神经调控相结合的现代科学疗法，通过刺激迷走神经耳支主要分布的耳甲区，来达到调节胃肠道炎症促进胃肠排空[27]。

3.2. 针刺调控嗜酸性粒细胞状态

十二指肠嗜酸性粒细胞增多与FD之间存在明显的正相关，嗜酸性粒细胞脱颗粒可能是导致腹痛、腹胀等胃肠道症状的一个重要因素[28]。细菌、过敏原、压力及其他因素导致肠黏膜的完整性遭到破坏，引发局部炎症反应，激活免疫系统，使嗜酸性粒细胞释放白细胞介素、炎症细胞因子和细胞毒性颗粒等因子。同时，它还会影响神经系统中神经胶质细胞的结构，分泌炎性神经递质，导致粘膜通透性增加、平滑肌收缩改变以及腹胀、恶心等消化不良症状[29]。众多研究表明，FD患者的十二指肠炎症伴有嗜酸性粒细胞浸润增加。研究发现，FD患者肠黏膜中的嗜酸性粒细胞呈规则的椭圆形，针刺后脱颗粒程度明显降低，提示针刺可抑制嗜酸性粒细胞的活化和脱颗粒，减轻局部炎症反应，调节胃肠道的异常运动[30]。

3.3. 针刺可调节肠上皮细胞外分泌体的分泌

肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IEC)是胃肠道中重要的细胞类型，负责肠道黏膜的修复和再生，IEC具有密闭性和防护特性，可通过紧密连接、黏附蛋白及粘液层来维持肠道的完整性和稳定性[31]。而外分泌体是细胞分泌的囊泡，可分泌多种细胞外物质，如蛋白质、脂质、糖类等，参与调节肠道的功能。越来越多的证据表明，肠上皮细胞释放的外分泌体可促进肠道屏障的完整性、调节肠道菌群失调，促进免疫功能的修复。有研究表明，在炎症条件下，肠上皮细胞会释放含有miRNA的外分泌体，这些miRNA可抑制与炎症相关的基因的表达，从而减轻IEC损伤导致的屏障功能降低[32]。王楷[33]研究发现miR-22-5p、

miR-149-5p 可以降低 IBS-D 大鼠肠道紧密连接蛋白表达, 增加肠上皮屏障通透性。电针可能通过抑制外泌体分泌, 降低肥大细胞外泌体 miR-22-5p、miR-149-5p 表达, 改善 IBS-D 肠上皮屏障功能。

4. 总结

FD 的特异性临床表现为胃脘痛、胃脘烧灼感、餐后饱腹感或早期饱腹感。针刺作为一种非侵入性的神经刺激手段, 可通过不同的躯体自主反射途径控制肠道炎症反应改善内脏超敏状态、调控肠道微生物群以改善脑肠轴平衡, 从而达到改善 FD 临床症状的目的。脑肠轴是中枢与肠神经系统之间的一条双向通路, 这条通路包括所有与胃肠道及 CNS 之间有关的通讯系统。主要的输入发生在 CNS、ENS、ANS 之间, 同时也包括了其他因素参与, 包括肠道微生物群、免疫效应细胞以及肠道微生物群的共同作用。对于针刺治疗 FD 的起效机制主要是通过刺激调节脑 - 肠轴的平衡以达到临床治疗目的, 或自上而下由 CNS 到 ENS, 或自下而上由 ENS 到 CNS 进行调节。自上而下通过刺激 CNS 调节肠道的功能, 促进肠道对于大脑情绪认知的反映; 自下而上通过对 ENS 的刺激反映, 通过 ANS 的传导通路传入到 CNS。目前对于针刺治疗 FD 的现有机制研究之间相互关联, 但大部分从单方面入手, 尚未在脑 - 肠轴这一条双向调节通路上形成系统化研究。未来在现有机制的研究上应当注重对于针刺治疗 FD 调节脑 - 肠轴双向通路的整体化研究。

基金项目

四川省中医药管理局“邱玲四川省名中医传承工作室”建设项目(川中医药办函[2022] 36 号)。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组. 2022 中国功能性消化不良诊治专家共识[J]. 中华消化杂志, 2023, 43(7): 433-446.
- [2] 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.
- [3] 吴柏瑶, 张法灿, 梁列新. 功能性消化不良的流行病学[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(1): 85-90.
- [4] Oshima, T. (2023) Functional Dyspepsia: Current Understanding and Future Perspective. *Digestion*, **105**, 26-33. <https://doi.org/10.1159/000532082>
- [5] 叶苏君, 张雄斌. 综合疗法治疗功能性消化不良 86 例效果分析[J]. 中国乡村医药, 2015, 22(12): 40-41.
- [6] 陈保伶, 钟彩玲, 李叶, 等. 针刺抑制肠蠕动在结肠镜检查中的应用探析[J]. 中国针灸, 2022, 42(7): 799-802.
- [7] Liang, C., Wang, K.-Y., Gong, M.-R., Li, Q., Yu, Z. and Xu, B. (2018) Electro-Acupuncture at ST37 and ST25 Induce Different Effects on Colonic Motility via the Enteric Nervous System by Affecting Excitatory and Inhibitory Neurons. *Neurogastroenterology & Motility*, **30**, e13318. <https://doi.org/10.1111/nmo.13318>
- [8] 李旗, 田福玲, 郭振宇, 等. 浮针疗法对轻中度腹泻型肠易激综合征患者内脏敏感性、胃肠动力、肠道菌群及肠黏膜屏障功能的影响研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(9): 1111-1115+1130.
- [9] 郑洋, 杨娜娜, 杨静雯, 等. 电针“足三里”及其腹部配穴对术后肠麻痹小鼠肠动力的影响[J]. 中国针灸, 2020, 40(10): 1097-1102.
- [10] 李元. 基于脑肠肽探讨功能性腹泻脾虚证“脾失健运”生物学机制及中药疗效机制[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [11] 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身心诊疗思路[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(10): 1138-1141.
- [12] 李冬永, 许青文, 徐鹏远. Ghrelin/GHS-R 激动剂和 MTL/MTL-R 激动剂与胃肠动力关系的研究进展[J]. 胃肠病学, 2017, 22(12): 764-766.
- [13] 肖逸, 周竞颖, 尹鸿智, 等. 电针“内关”“足三里”对功能性消化不良大鼠胃窦组织胃肠激素的影响[J]. 中国针灸, 2023, 43(12): 1435-1440.

- [14] 敖雪仁, 马凯敏, 廖聪, 等. 电针疗法对腹部手术患者胃肠功能及血清胃泌素水平的影响[J]. 陕西中医, 2017, 38(8): 1130-1131.
- [15] 钟可昕, 汪龙德, 李正菊, 等. 功能性消化不良与内脏高敏感性相关性的研究进展[J]. 中医临床研究, 2024, 16(8): 105-110.
- [16] 陈颖, 赵妍, 王路, 等. TRP 的磷酸肌醇、辣椒素受体在针刺缓解腹泻型肠易激综合征大鼠内脏高敏感中的作用[J]. 针刺研究, 2021, 46(4): 278-283.
- [17] 董佳梓, 荣培晶, 马铁明, 等. 电针“足三里”对功能性消化不良内脏高敏感大鼠肥大细胞/瞬时受体电位香草酸亚型 1 通路的影响[J]. 针刺研究, 2022, 47(7): 592-597.
- [18] Zhao, Y., Cui, C., Gao, J., Liu, J., Liu, Q., Lu, F., *et al.* (2020) Electroacupuncture Ameliorates Corticotrophin-Releasing Factor-Induced Jejunal Dysmotility in a Rat Model of Stress. *Acupuncture in Medicine*, **39**, 135-145. <https://doi.org/10.1177/0964528420920288>
- [19] 陆晔庆, 黄佳颖, 周丽倩, 等. 基于“脑肠轴”理论的针刺治疗在功能性消化不良疾病中的作用[J]. 吉林医学, 2023, 44(11): 3149-3152.
- [20] 梁兰琪, 黎丽群, 胡鑫, 等. 基于脑肠互动理论探讨中医治疗功能性消化不良的研究进展[J]. 中国医药, 2024, 19(4): 619-623.
- [21] 刘云龙, 李姗姗, 杨永瑞, 等. 电针“足三里”调节胃肠功能异常的分子机制研究进展[J]. 针刺研究, 2023, 48(10): 1048-1054.
- [22] DiGuseppi, J. and Tadi, P. (2023) *Neuroanatomy, Postcentral Gyrus*. StatPearls Publishing.
- [23] Dong, X., Yin, T., Yu, S., He, Z., Chen, Y., Ma, P., *et al.* (2022) Neural Responses of Acupuncture for Treating Functional Dyspepsia: An fMRI Study. *Frontiers in Neuroscience*, **16**, Article 819310. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.819310>
- [24] 陈一萍. 功能性消化不良的心理特征及进餐前后大脑功能连接变化的静息态功能磁共振对照研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [25] 张禹, 孙申田. 头针联合经颅重复针刺法治疗肝郁脾虚型功能性消化不良的临床观察[J]. 中国中医药科技, 2021, 28(2): 325-328.
- [26] 王治铭, 伍丽萍, 孙晓滨, 等. 功能性消化不良发病机制研究进展[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(6): 161-164.
- [27] 韩娟, 魏玮, 王宏才, 等. 经皮耳穴迷走神经刺激治疗功能性消化不良的机制研究[J]. 针刺研究, 2022, 47(6): 517-524.
- [28] 胡缤予, 徐韬, 赵凌. 近十年针灸治疗功能性消化不良研究的热点及趋势——基于文献关键词聚类分析[J]. 中医杂志, 2022, 63(14): 1327-1332.
- [29] Komori, K., Ihara, E., Minoda, Y., Ogino, H., Sasaki, T., Fujiwara, M., *et al.* (2019) The Altered Mucosal Barrier Function in the Duodenum Plays a Role in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia. *Digestive Diseases and Sciences*, **64**, 3228-3239. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-5470-8>
- [30] 陈璐, 邸嘉玮, 杜元灏. 针刺治疗功能性消化不良的可能作用机制与作用靶点研究概述[J]. 环球中医药, 2023, 16(11): 2371-2377.
- [31] 崔冬梅, 康朝霞, 陈皖倩. 基于肠上皮细胞探讨外泌体与功能性消化不良机制研究[J]. 系统医学, 2023, 8(22): 187-190.
- [32] Ocansey, D.K.W., Zhang, L., Wang, Y., Yan, Y., Qian, H., Zhang, X., *et al.* (2020) Exosome-Mediated Effects and Applications in Inflammatory Bowel Disease. *Biological Reviews*, **95**, 1287-1307. <https://doi.org/10.1111/brv.12608>
- [33] 王楷. 电针调节肥大细胞源性外泌体 microRNA 改善 IBS-D 大鼠肠上皮屏障的机制研究[D]: [博士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2023.