

引用:樊雨倩,袁思成,王和生. 针灸对肠道黏膜屏障保护机制的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2022,38(1):184-187.

针灸对肠道黏膜屏障保护机制的研究进展

樊雨倩,袁思成,王和生

(南京中医药大学附属医院,江苏 南京,210029)

[关键词] 针灸疗法;肠道黏膜屏障;保护机制;综述;学术性

[中图分类号] R246.1 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.01.046

肠道作为维持人体正常生理活动的重要器官,具有消化、吸收、分泌、排泄和免疫防疫等功能,各种感染、损伤、缺血等因素均可引起不同程度的肠道黏膜屏障功能障碍。现代研究发现肠黏膜屏障与脓毒症预后有着密切的关系^[1],通过肠道失衡,屏障破坏,易发生肠内细菌和毒素的易位,形成肠源性的深度感染,促进多器官功能障碍的病理进程。肠黏膜屏障损伤在中医中并无直接的病名,根据其恶心呕吐、腹泻腹胀、便秘、返流、胃潴留与肠内营养不耐受等症状,将其归属于“腹胀”“泄泻”“痞满”“腹痛”“便秘”等范畴。《灵枢·经脉》载:“胃足阳明之脉……是动则病……腹胀。”“脾足太阴之脉……是动则病舌本强,食则呕,胃脘痛,腹胀,善噫……心下急痛,溏泄。”详细记载了脾经、胃经、大肠经、小肠经病变所表现的肠道黏膜破坏,其病变核心为中焦脾胃,这给后世的治疗奠定了相关的理论基础。越来越多的研究表明针灸对肠道黏膜屏障有着独特的疗效与预后优势,其保护机制主要包括机械屏障、化学屏障、免疫屏障、生物屏障,四者之间各有特点也紧密联系。现将针灸对肠道黏膜屏障的保护机制作如下综述。

1 针灸保护肠道黏膜屏障的机制

1.1 机械屏障 肠上皮细胞间的紧密连接是机械屏障的重要部分,紧密连接蛋白的表达可增强机械屏障,而其完整性是维持肠黏膜屏障功能稳定性的关键^[2]。研究发现针灸可通过上调紧密连接蛋白的表达,减少炎症细胞因子对肠上皮细胞紧密连接的破坏,降低肠道黏膜通透性,以此保护肠黏膜机

械屏障。

1.1.1 连接蛋白表达 紧密连接蛋白为存在于上皮相邻细胞链接顶侧面的蛋白复合体,其中闭合蛋白(occludin)及闭合小环蛋白(ZO-1)是重要的骨架蛋白^[3],也是维持黏膜稳态的关键蛋白。研究发现针刺肠易激综合征(IBS)大鼠天枢、大横、足三里、上巨虚、太冲、百会穴可介导肠道 ZO-1、Occludin、Claudin-1 等紧密连接蛋白的表达,从而达到改善 IBS 症状的目的^[4-5]。在一项探讨电针对肠-脑相互作用障碍的双重调节机制治疗 IBS 的研究中,取天枢、足三里、三阴交、太冲穴进行针刺,结果发现针刺组的 ZO-1 表达明显增强,下丘脑促肾上腺皮质激素受体(CRF)的表达降低,同时可减轻 IBS 大鼠的胃肠道症状和心理症状,说明针灸对肠-脑相互作用障碍有潜在治疗作用^[6]。另一项通过针刺足三里和上巨虚穴治疗克罗恩病的研究中发现,针灸可提高上皮钙粘蛋白的蛋白和基因水平,显著下调转换生长因子 β (TGF- β 1)、信号传导蛋白(Smad3)和锌指蛋白(Snail)的异常表达^[7]。

除肠道疾病之外,脓毒症缺血再灌注(I/R)大鼠的研究发现,ZO-1 蛋白在肠黏膜 I/R 时表达显著降低,针灸足三里穴可促进缺血后 ZO-1 的表达,以促进屏障功能的修复^[8]。一项失血性休克大鼠肠黏膜屏障的研究发现,电针足三里穴可维持和调节 ZO-1 蛋白的分布与表达,激活肠胶质细胞,同时抑制炎症反应,降低肠黏膜通透性^[9]。对胰岛素抵抗肥胖大鼠进行针灸干预的研究发现^[10],与对照组、空白组相比,电针组大鼠血清胰岛素显著升高,

基金项目:江苏省科技厅项目(BE2017771)

第一作者:樊雨倩,女,2018 级硕士研究生,研究方向:针灸治疗呼吸、消化及神经系统疾病

通讯作者:王和生,男,医学博士,主任中医师,硕士研究生导师,研究方向:针灸治疗呼吸、消化及神经系统疾病,E-mail:

肠道 ZO-1/mNRA 和蛋白表达显著升高。最近一项糖尿病肠道黏膜的研究发现,针刺小鼠双侧肺俞、脾俞、肾俞、足三里、三阴交、合谷、太冲穴,能使小鼠空肠部 occludin 蛋白表达更加明显^[11]。

1.1.2 炎症抑制 目前研究发现,肠道炎症或者全身炎症对于黏膜屏障的损伤是客观存在的,特别是当发生脓毒症时,由于细菌内毒素的直接作用与炎症介质及细胞因子的介导,肠黏膜与黏膜下层水肿,上皮细胞增殖能力抑制,导致凋亡、坏死加速,除炎症外,同时也受血液灌注不良或创伤、手术等急性损伤影响,黏膜功能损伤。因此,及时有效地抑制炎症显得极其重要。

肌球蛋白轻链激酶 (MLCK) 已被证明是紧密连接开放的重要蛋白,通过磷酸化肌球蛋白轻链 (MLC),诱导连接蛋白的开放^[12]。研究发现,M 型胆碱能受体在结肠炎体外实验中对损伤组织有着保护作用,其机制可能是通过阻断 MLC 磷酸化及 MLCK 的转录,从而促进紧密连接的关闭,以此维护肠道黏膜屏障功能^[13]。研究表明,电针足三里穴对大鼠肠缺血再灌注损伤后肠屏障功能障碍有保护作用,可显著降低血浆和器官组织中肿瘤坏死因子 (TNF) 和白细胞介素-8 (IL-8) 水平,提高大鼠小肠多巴胺 (DA) 含量,抑制肠组织髓过氧化物酶 (MPO)、丙二醛 (MDA) 活性水平,而切断腹部迷走神经或腹腔注射胆碱能抑制剂可影响针灸作用,这提示在迷走神经完整的情况下,针灸可保护肠屏障的完整性,并可能通过胆碱通路抑制炎症^[14]。MPO 的肠道活性与中性粒细胞浸润程度相关,是评价炎症程度的一个指标。一项研究采用针灸 (中脘、天枢、上巨虚穴,干预大鼠克罗恩病肠黏膜损伤,结果发现,针灸组 MPO 较模型组明显降低,说明针灸的抗炎作用与中性粒细胞减少 MPO 的释放相关^[15]。在目前少见的相关临床研究中,以足三里联合大承气汤对脓毒症肠功能障碍进行干预,结果发现针刺组可明显降低降钙素原 (PCT)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、D-乳酸 (D-LA)、肠脂肪酸结合蛋白 (IFABP)、瓜氨酸水平,并且可减少机械通气与 ICU 住院时间^[16]。说明针灸对脓毒症肠功能障碍的肠黏膜屏障具有保护作用。

1.1.3 肠道黏膜通透性 在肠道黏膜应激损伤下,肠黏膜通透性会逐渐增高,通透性增高与肠黏膜损伤密切相关,也与肠源性感染的发展相关。因

此,尽早调整肠道通透性,对早期控制肠源性感染、保护黏膜屏障、改善预后有着重大意义。

乳果糖和甘露醇的比值 (L/M) 是反映肠道通透性的重要指标,乳果糖主要通过肠黏膜上皮细胞紧密连接而吸收,甘露醇通过水溶性微孔吸收,二者均不经小肠代谢,当上皮细胞间发生改变时,通透性则受到影响,乳果糖吸收增加而甘露醇变化不大,而 L/M 相应增大。在一项急性胰腺炎 (AP) 的临床研究中,观察针灸足三里、上巨虚、公孙、太冲、悬钟穴对 AP 患者肠道通透性的影响,结果发现针灸 3d 后,针灸组 L/M 值与治疗前比较,差异无统计学意义,反映通透性变化不显,但对照组变化明显,可见电针可降低 AP 患者肠黏膜通透性,以此维护肠黏膜屏障^[17]。一项胃肠肿瘤术后的临床研究结果显示,针刺足三里、公孙穴可缩短胃肠道蠕动恢复时间,且在术后第 7 天显著降低 L/M^[18]。有研究表明,针灸可降低脓症患者血清 D-LA 与 L/M 水平,改善肠道通透性,加速肠道功能恢复^[19-20]。

1.2 化学屏障 肠道黏膜是机体中增生最快的组织之一,生理条件下黏膜上皮细胞的增生、迁移、覆盖是一种动态平衡,当黏膜受损时,细胞增生与迁移速度加快,黏膜完整性容易受到影响。肠道黏膜的正常功能依赖各类化学辅酶,其促进上皮不断更新成为保持黏膜屏障完整性的重要机制。

1.2.1 二胺氧化酶 二胺氧化酶 (DAO) 是肠黏膜上层绒毛中强活性的细胞内酶,对肠黏膜具有保护作用,主要是通过抑制脂质过氧化、促进细胞修复、调节离子平衡与传导通路,维持细胞内 Ca^{2+} 稳态等。DAO 活性变化主要受坏死黏膜细胞影响,肠 DAO 活性越低,黏膜坏死越严重;并且 DAO 与肠黏膜通透性成正比,因此,DAO 可反映肠黏膜的完整性及损害程度^[21]。

有学者观察针刺双侧天枢和足三里穴对 5-氟尿嘧啶 (5-fu) 所致肠黏膜屏障损伤的保护作用,结果发现针刺组 DAO 活性低于模型组^[22]。亦有研究表明失血性休克大鼠肠组织 DAO 含量明显升高,休克时肠屏障功能受损,血中 DAO 增加,而针灸足三里穴可明显降低 DAO 含量^[23]。同时,研究发现严重烧伤可导致肠缺血,针灸足三里穴能显著提高烫伤后肠道活动性,增加肠道黏膜血流量,且针灸组烫伤后 DAO 较其他组明显降低,但注射阿托品或切断颈迷走神经后效应降低^[24]。同时一项研究采用

加味黄连解毒汤灌肠联合电针(取穴足三里、上巨虚、支沟)干预重症腹部外科术后患者胃肠功能障碍60例,结果显示观察组术后7d DAO、D-LA水平均明显低于术后1d及对照组^[25]。

1.2.2 内皮素和一氧化氮 内皮素(ET)和一氧化氮(NO)是近年研究发现的一对相互拮抗的血管活性物质,NO具有扩张血管的作用,从而可通过增加肠黏膜血流量保护肠黏膜,ET有收缩血管的作用,但是也能损伤肠黏膜,被认为是肠黏膜损伤的始动因子^[26]。有研究发现肠黏膜损伤大鼠模型存在血清NO下降及血浆ET升高的现象^[27]。亦有研究显示,针灸大鼠足三里穴后NO含量明显升高,ET含量明显降低^[28]。另一项研究发现电针足三里穴可改善急性坏死性胰腺炎大鼠肠黏膜血流量,其作用机制与调节血管活性物质ET-1、NO水平有关,由此可见,足三里穴可通过调节NO与ET水平发挥保护肠道黏膜的作用^[29]。

1.3 免疫屏障 T淋巴细胞在调节机体免疫应答、增强肠道免疫屏障中占据重要位置。现代胃肠道学认为,分泌型免疫球蛋白A(sIgA)是肠黏膜主要的免疫球蛋白,sIgA作为一线免疫防御,具有抑菌、杀菌,阻止细菌黏附、破坏及中和毒素等多种作用。研究表明,sIgA分泌减少,一方面使其不能有效地包裹细菌,使肠道抵御毒素侵袭能力下降,导致肠源性感染;另一方面可间接刺激炎症因子,产生肠道炎症,进一步损害肠黏膜^[30]。

一项针对粘连性肠梗阻大鼠的研究发现,在电针足三里和天枢穴28d后,其sIgA降低幅度较对照组更小,表明电针可使肠黏膜分泌sIgA增加,肠道免疫增强,有效保护肠黏膜的完整性^[31]。另一项电针足三里穴干预脓毒症的研究发现,针灸可降低脓毒症大鼠的病死率,提升淋巴细胞CD4的保护作用,保护肠黏膜免疫屏障^[32]。在一项60例脓毒症胃肠功能障碍的研究中,针灸足三里穴联合吴茱萸外敷神阙穴可提高7d后淋巴细胞CD3、CD4/CD8及免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白A(IgA)水平,说明针灸对肠道黏膜免疫屏障有保护作用^[33]。

肠黏膜免疫功能的另一个主要途径是肠淋巴细胞归巢(LH),目前认为趋化因子受体(CCR7)的相应配体次级淋巴组织趋化因子(SLC)是第一个参与体内淋巴细胞归巢的趋化因子,SLC可活化T细胞整合素,使其与LH地址素特异性结合,降低致敏淋巴细胞的滚动速度,使淋巴细胞易被内皮细胞捕

获。CCR7与SLC特异性识别和黏附,构成了淋巴细胞特异性归巢至肠黏膜组织的分子基础^[34]。黏膜下层微血管较为丰富,所以CCR7、SLC的异常表达主要集中在这一部位。取天枢、气海穴对肠炎大鼠进行针灸干预,结果显示,针灸可能通过调节大鼠外周血TNF- α 水平而影响结肠组织SLC蛋白的表达,进而改善炎症与肠道黏膜免疫屏障功能^[35]。

1.4 生物屏障 肠道黏膜生物屏障主要由肠道菌群平衡维持。正常情况下,肠道内的益生菌和致病菌之间相互依赖、相互制约,使肠道内微生态环境保持一种相对平衡的状态,机体处于这种平衡状态时,细菌不易侵入肠道黏液层。当机体处于疾病状态时,肠道菌群失调,细菌容易穿透黏液层,进而出现肠道细菌感染,肠道上皮结构功能被破坏,肠黏膜屏障受损,最终导致各类肠道疾病的发生。

关于电针内关、足三里穴干预心肌缺血再灌注后大鼠的研究发现,针灸可改善回肠炎症评分,增加肠黏膜双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌群数量,减少肠球菌、消化链球菌等致病菌群数量,通过调节肠黏膜菌群结构达到重建肠道微生态的作用^[36]。也有研究发现针刺后IBS模型大鼠肠道菌群多样性上调,主要菌门构成比发生改变,有效地纠正了IBS大鼠菌群多样性下降和变形菌门过度增长为特点的菌群紊乱,从而维持肠道黏膜生物屏障^[37]。

2 小 结

综上所述,针灸保护肠道黏膜屏障多取足太阴、足阳明经穴位,以足三里穴为主,同时结合局部原穴和下合穴,这与传统中医针灸思维一致。针灸可有效保护肠道黏膜屏障,改善肠道症状,促进肠道功能恢复,抑制炎症因子,保持机械屏障完整,调节化学屏障,改善免疫屏障,维持生物菌群屏障,改善肠道缺血、缺氧等状态而治疗多种肠道相关疾病。针灸不仅能保护器官功能,还可促进远期的预后。但是当前的研究仍存在一些问题:目前的文献多以实验室动物研究为主,缺乏高质量的临床研究,难以客观反映出临床疗效及明确的作用机制;选穴杂乱,无统一的诊疗取穴共识,对于远期预后研究不足;研究以治疗性为主,缺乏预防性治疗。因此,期待在今后有更加规范、完善、多中心、大样本的临床研究成果,进而不断推进临床运用与疗效印证。

参考文献

- [1] ASSIMAKOPOULOU SF, TRIANTOS C, THOMOPOULOS K, et al. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: Pathophysiology and

- treatment[J]. *Infection*,2018,46(6):751-760.
- [2] DOKLADNY K,ZUHL MN,MOSELEY PL. Intestinal epithelial barrier function and tight junction proteins with heat and exercise[J]. *J Appl Physiol*(1985),2016,120(6):692-701.
- [3] ZEISEL MB,DHAWAN P,BAUMERT TF. Tight junction proteins in gastrointestinal and liver disease[J]. *Gut*,2019,68(3):547-561.
- [4] 李湘力,蔡敬宙,林泳,等. 针刺疗法调节 IBS-D 大鼠肠道菌群结构和促进肠紧密连接的作用研究[J]. *广州中医药大学学报*,2019,36(7):1022-1028.
- [5] 姚俊鹏,赵妍,陈颖,等. 电针对腹泻型肠易激综合征大鼠肠上皮黏膜屏障功能的影响[J]. *针刺研究*,2020,45(5):357-362.
- [6] CHEN Y,ZHAO Y,LUO DN,et al. Electroacupuncture regulates disorders of gut-brain interaction by decreasing corticotropin-releasing factor in a rat model of IBS[J]. *Gastroenterology Research and Practice*,2019,2019(8):1-9.
- [7] KANO M,MURATSUBAKI T,VAN OUDENHOVE L,et al. Altered brain and gut responses to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):12425.
- [8] 耿艳霞,陈栋,鲁俊,等. 电针足三里穴对大鼠小肠缺血再灌注损伤后肠黏膜屏障修复的影响[J]. *中国中医急症*,2016,25(7):1300-1302,1315.
- [9] 赵增凯. 电针足三里对失血性休克大鼠肠屏障和肠胶质细胞保护作用的研究[D]. 北京:中国人民解放军总医院,2015.
- [10] 武欢,梁凤霞,陈邦国,等. 电针对胰岛素抵抗肥胖大鼠炎性反应和肠道屏障的影响[J]. *中国针灸*,2019,39(11):1199-1204.
- [11] 郑海珠. “调脏通络”电针对 db/db 鼠小肠上皮 occludin 表达水平影响的研究[D]. 长春:长春中医药大学,2020.
- [12] CUNNINGHAM KE,TURNER JR. Myosin light chain kinase: Pulling the strings of epithelial tight junction function[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2012,1258(1):34-42.
- [13] DHAWAN S,HIEMSTRA IH,VERSEIJDEN C,et al. Cholinergic receptor activation on epithelia protects against cytokine-induced barrier dysfunction[J]. *Acta Physiol(Oxf)*,2015,213(4):846-859.
- [14] LI Y,XU G,HU S,et al. Electroacupuncture alleviates intestinal inflammation and barrier dysfunction by activating dopamine in a rat model of intestinal ischaemia[J]. *Acupunct Med*,2020,39(2):964528420922232.
- [15] 双源,闫丽萍,燕平,等. 电针膻穴“肠病方”对肠黏膜损伤大鼠 MPO 和 IL-10 表达的影响[J]. *山西中医学院学报*,2013,14(3):4-6.
- [16] 孟建标,季春莲,许秀娟,等. 电针足三里联合大承气汤敷脐对脓毒症患者肠屏障功能的保护作用[J]. *中国中西医结合杂志*,2018,38(9):1062-1067.
- [17] 王新宇. 电针治疗急性胰腺炎及对患者肠道通透性的影响[J]. *中国针灸*,2007,27(6):421-423.
- [18] 黄棉生,刘东举,庄业忠,等. 针刺保护胃肠道肿瘤术后 TPN 过程肠黏膜屏障损害的临床研究[J]. *中国肿瘤临床与康复*,2002,9(1):43-44.
- [19] 吴建浓,朱美飞,雷澍,等. 电针对脓毒症患者肠道通透性的影响[J]. *中国针灸*,2013,33(3):203-206.
- [20] ZHANG Z,SHI Y,CAI D,et al. Effect of electroacupuncture at ST36 on the intestinal mucosal mechanical barrier and expression of occludin in a rat model of sepsis[J]. *Acupunct Med*,2018,36(5):333-338.
- [21] GUO YY,LIU ML,HE XD,et al. Functional changes of intestinal mucosal barrier in surgically critical patients[J]. *World J Emerg Med*,2010,1(3):205-208.
- [22] 叶毅君,陆虞祜,周雪,等. 针刺对 5-氟尿嘧啶所致肠黏膜屏障破坏大鼠的保护作用[J]. *针刺研究*,2016,41(2):95-99.
- [23] SHI X,ZHONG Y,YAO J,et al. The influence of zusanli and nonmeridian acupuncture points on the survival rate and intestinal tissue features after fatal hemorrhagic shock in rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2013,2013:750620.
- [24] WANG H,WANG L,SHI X,et al. Electroacupuncture at zusanli prevents severe scalds-induced gut ischemia and paralysis by activating the cholinergic pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2015,2015:787393.
- [25] 高学民,李卓隽,苑振飞,等. 加味黄连解毒汤灌肠联合电针干预治疗重症腹部外科术后患者胃肠功能障碍的效果[J]. *现代中西医结合杂志*,2017,26(13):1408-1410.
- [26] 张国锋,张明放,陈易人,等. 内皮素、一氧化氮在内毒素血症大鼠胃黏膜损伤中的作用[J]. *胃肠病和肝病杂志*,2001,10(4):318-320.
- [27] 林庶茹,才丽平,林大勇. 电针“足三里”穴对胃黏膜损伤大鼠血流量及一氧化氮、内皮素影响的实验研究[J]. *针刺研究*,2006,31(2):110-112.
- [28] 周源,崔良慧,张娜,等. 电针对大鼠肠黏膜屏障保护作用的实验研究[J]. *河南中医*,2012,32(4):435-437.
- [29] 白璐,朱林,唐文富,等. 电针“足三里”调控急性坏死性胰腺炎大鼠胃肠道血流量的机理研究[J]. *四川大学学报:医学版*,2013,44(6):982-986.
- [30] LIU L,DONG W,WANG S,et al. Deoxycholic acid disrupts the intestinal mucosal barrier and promotes intestinal tumorigenesis[J]. *Food Funct*,2018,9(11):5588-5597.
- [31] 吴洋侨. 电针对大鼠粘连性肠梗阻小肠上皮细胞保护作用机理研究[D]. 广州:广州中医药大学,2009.
- [32] ZHU MF,XING X,LEI S,et al. Electroacupuncture at bilateral zusanli points(ST36) protects intestinal mucosal immune barrier in sepsis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2015,2015:639412.
- [33] 张晓忠. 中医外治法治疗脓毒症胃肠功能障碍的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2018.
- [34] FÖRSTER R,DAVALOS-MISLITZ AC,ROT A. CCR7 and its ligands: Balancing immunity and tolerance[J]. *Nat Rev Immunol*,2008,8(5):362-371.
- [35] 赵琛,马金丹,殷之光,等. 针灸对实验性肠炎模型大鼠结肠 CCR7、SLC 及外周血 TNF- α 的影响[C]//中国针灸学会. 2011 中国针灸学会年会论文集. 北京:中国针灸学会,2011 年:248-258.
- [36] 李思成,王华,吴松,等. 电针预处理对心肌缺血再灌注模型大鼠肠黏膜菌群的影响[J]. *时珍国医国药*,2019,30(12):3050-3053.
- [37] 李湘力,蔡敬宙,林泳,等. 针刺疗法调节 IBS-D 大鼠肠道菌群结构和促进肠紧密连接的作用研究[J]. *广州中医药大学学报*,2019,36(7):1022-1028.