

# 炎症性肠病的脑肠互动及针灸干预

包春辉, 窦传字, 徐斌, 刘慧荣, 吴焕淦

## ■背景资料

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病。近年来, IBD在我国发病率显著上升, 已成为消化系统常见病。但该病的病因和发病机制尚不十分清楚。

包春辉, 窦传字, 上海中医药大学 上海市 201203  
徐斌, 南京中医药大学针药结合省部共建重点实验室 江苏省南京市 210029  
刘慧荣, 吴焕淦, 上海市针灸经络研究所 上海市 200030  
包春辉, 博士生, 主要从事针灸治疗胃肠疾病的临床与基础的研究。  
国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2009CB522900  
国家自然科学基金项目资助, No. 81173331  
上海市卫生局项目基金资助项目, No. 20124028  
作者贡献分布: 本文综述由包春辉完成; 窦传字参与修改; 徐斌与刘慧荣提出了修改意见; 吴焕淦负责审校。  
通讯作者: 吴焕淦, 教授, 200030, 上海市宛平南路650号, 上海市针灸经络研究所. wuhuangan@126.com  
电话: 021-64644238  
收稿日期: 2013-04-26 修回日期: 2013-06-24  
接受日期: 2013-07-03 在线出版日期: 2013-08-18

## Brain-gut interactions and inflammatory bowel disease: Implications for acupuncture and moxibustion treatment

Chun-Hui Bao, Chuan-Zi Dou, Bin Xu, Hui-Rong Liu, Huan-Gan Wu

Chun-Hui Bao, Chuan-Zi Dou, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China  
Bin Xu, Key Laboratory of Integrated Acupuncture and Drugs Constructed by Chinese Ministry of Education and Jiangsu Province, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China  
Hui-Rong Liu, Huan-Gan Wu, Shanghai Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai 200030, China  
Supported by: the National Key Basic Research Program of China (973 Program), No. 2009CB522900; the National Natural Sciences Foundation of China, No.81173331; and the Foundation of Shanghai Municipal Health Bureau, No. 20124028

Correspondence to: Huan-Gan Wu, Professor, Shanghai Institute of Acupuncture and Meridian, 650 Wanping South Road, Shanghai 200030, China. wuhuangan@126.com  
Received: 2013-04-26 Revised: 2013-06-24  
Accepted: 2013-07-03 Published online: 2013-08-18

## Abstract

Inflammatory bowel disease is a chronic recurrent intestinal inflammatory disorder. The role of dysfunction of brain-gut interactions in the pathogenesis of IBD has recently been intensively investigated. Numerous studies have shown that the central nervous system, the hypothalamus - pituitary - adrenal axis (HPA axis), the

hypothalamus - the autonomic nervous system axis (HANS axis), and intestinal response functions develop varying degrees of dysfunction in IBD patients and are closely related to disease activity. It has been proven that acupuncture and moxibustion therapy is an effective means for the treatment of IBD, and the holistic regulation of the function of brain-gut interactions may be the key effect mechanism of acupuncture and moxibustion treatment in IBD. In this paper, we aim to explain the mechanism of brain-gut interactions in IBD as well as traditional Chinese medicine theory on brain-gut interactions, and on this basis, we explore the possible mechanism of acupuncture and moxibustion treatment.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Brain-gut interactions; Moxibustion

Bao CH, Dou CZ, Xu B, Liu HR, Wu HG. Brain-gut interactions and inflammatory bowel disease: Implications for acupuncture and moxibustion treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(23): 2300-2307  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2300.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i23.2300>

## 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因尚不十分清楚的慢性、复发性肠道炎症性疾病。近年来脑肠互动在IBD发病中的作用越来越受到重视。大量研究表明, IBD患者中枢神经系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)、下丘脑-自主神经系统轴(HANS轴)与肠道应答功能均存在不同程度的失调, 并且与疾病活动度密切相关。业已证实, 针灸是治疗IBD的有效手段, 通过对脑肠互动功能的整体调节可能是针灸治疗IBD的关键效应机制。因此, 本文旨在阐释IBD脑肠互动机制以及中医理论对脑肠互动的认识, 并在此基础上对针灸的干预机制作初步探讨。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 炎症性肠病; 脑肠互动; 针灸

## ■同行评议者

陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科; 白爱平, 副教授, 江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所

**核心提示:** 脑肠互动功能失调是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病的重要机制, 对脑肠互动功能的整体调节可能是针灸治疗IBD的关键效应机制。

包春辉, 窦传宇, 徐斌, 刘慧荣, 吴焕淦. 炎症性肠病的脑肠互动及针灸干预. 世界华人消化杂志 2013; 21(23): 2300-2307  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2300.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i23.2300>

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)两种疾病, 是一组病因不明的慢性非特异性肠道IBD. 过去IBD以欧美国家多见, 我国发病率较低, 但近年来, IBD在我国发病率显著上升, 已成为消化系统的常见病<sup>[1,2]</sup>. 目前IBD的病因和发病机制尚不明确, 越来越多的研究表明脑肠互动功能失调在IBD的发生和发展中占有重要地位<sup>[3-5]</sup>. 而已有证据证明针灸是治疗IBD的有效手段<sup>[6-9]</sup>, 对脑肠互动功能的整体调节可能是针灸治疗IBD的关键效应机制. 因此, 本文拟从脑肠互动的角度着手, 阐释IBD的发病机制并初步探讨针灸干预机制。

## 1 脑肠互动与IBD

神经系统与胃肠道的交互调控主要通过3个层次来实现: (1)中枢神经系统(central nervous system, CNS): 接受内外环境变化时传入的各种信息, 经过整合, 由迷走神经、交感神经、盆腔神经和神经-内分泌系统将其调控信息传送到肠神经系统和胃肠效应组织. 同时, 胃肠感觉信号亦可通过外在初级传入神经元经脊髓和迷走神经通路传入CNS; (2)自主神经系统: 包括交感神经和副交感神经, 接收CNS和胃肠信号的双重输入, 但也可直接对胃肠道进行调节; (3)肠神经系统(enteric nervous system, ENS): 是自主神经系统的第3个分支, 对CNS具有相对独立性, 接受内在初级传入神经元传入的胃肠感觉信号, 直接调节胃肠道功能. 相反, ENS也可通过投射神经元向外传递胃肠感觉到中枢神经系统和交感神经节<sup>[10]</sup>. 这种在不同层次将胃肠道与CNS联系起来的神经-内分泌网络称为脑-肠轴(brain-gut axis). 机体通过脑-肠轴之间的神经内分泌网络的双向环路进行胃肠功能的调节称为脑肠互动<sup>[11]</sup>.

过去, 脑肠互动多用来阐释功能性胃肠病CNS与自主神经系统/ENS的内在联系. 近来大量研究表明IBD的发生和发展与脑肠互动功能的失调亦密切相关<sup>[3-5]</sup>. IBD脑肠互动主要指CNS通过下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)和下丘脑-自主神经系统轴(HANS轴)与肠道应答(肠道免疫、肠道屏障、肠道菌群和ENS等)之间的双向环路对胃肠功能进行整体调节<sup>[3]</sup>.

1.1 CNS与IBD 情绪、心理、社会等因素引起机体出现应激反应, 通过CNS使中枢和内脏的敏感性失常, 从而引起胃肠道相应的功能失调. 大量研究显示, 精神心理因素直接影响IBD患者肠道炎症活动度和健康相关生活质量<sup>[12-14]</sup>. 近年来, 脑影像学技术的出现为揭示IBD中枢发病机制提供了直观的研究手段. 采用功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography, PET)、脑电图、脑磁图等脑功能成像技术观察患者脑结构和功能的改变, 其中fMRI以无创性、空间分辨率高等优点被广泛应用于脑-肠轴的研究. 国外学者<sup>[15]</sup>观察了CD患者与正常被试大脑灰质密度的差异, 结果表明CD患者部分额叶皮质和中扣带回前部灰质密度下降, 病程与大脑新皮层和边缘系统中的脑区成负相关. CD患者脑结构的改变与内脏伤害感受传入、情绪和认知加工有关. 同时, 该学者<sup>[16]</sup>还观察了CD患者面对心理应激唤起任务时相较于正常人大脑功能活动的差异, 结果显示CD患者杏仁核、海马、脑岛、壳核、小脑等脑区血氧水平显著异常, 提示CD患者应激时自身调节能力下降, 这可能是产生和加重肠道炎症的一个重要因素. 此外, 该团队<sup>[17]</sup>还开展了UC患者情绪视觉刺激任务的fMRI研究, 结果表明UC患者相较于正常人对积极事件敏感度降低, 杏仁核、海马、丘脑、豆状核、小脑等脑区和核团血氧信号显著降低, 提示UC患者伴有情感功能障碍, CNS的改变可能与肠道炎症表现存在交互影响. 另一项研究<sup>[18]</sup>采用PET观察了UC、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者和正常人直肠球囊扩张刺激下脑血流量的差异, 结果显示IBS患者在边缘/旁边缘环路有更为广泛的激活, 而在UC和正常人中这些区域的激活则被右侧额叶皮层抑制, 提示慢性肠道炎症与直肠扩张刺激下内脏伤害性信息上传的增多没有必然联系。

**■研发前沿**  
越来越多的研究表明脑肠互动功能失调在IBD的发生和发展中占有重要地位. 因此, 深入阐明IBD脑肠互动机制, 探索行之有效的治疗方法是亟需研究的课题。

### ■相关报道

IBD患者中枢神经系统、HPA轴、HANS轴与肠道应答功能均存在不同程度的失调,而针灸调节脑肠互动功能对胃肠疾病具有良好的治疗效果。

总之,IBD患者CNS相较于正常人存在结构和功能的改变,CNS功能失调与肠道异常信号之间通过脑-肠轴的相互作用在IBD的发病中至关重要。

**1.2 HPA轴和HANS轴与IBD** HPA轴和HANS轴作为连接CNS与胃肠道之间的桥梁,在机体应激时维持内环境稳态发挥重要作用。在IBD过程中,炎症部位细胞因子的释放可以刺激并影响下丘脑、垂体和肾上腺的细胞因子水平<sup>[19]</sup>。HPA轴中大量的类固醇激素和交感神经递质可作为抗炎介质调节免疫/炎症反应。皮质醇是肾上腺分泌的糖皮质激素的主要组成部分,是维持机体正常代谢所必须的,是HPA轴中类固醇激素的代表,HPA轴活化时,通过释放皮质醇控制炎症的程度和持续时间。同时,皮质醇还能透过血脑屏障,到达CNS的广泛部位,尤其是神经内分泌网络的关键调节位点,如杏仁核、海马和下丘脑<sup>[4]</sup>。HPA轴通过调节皮质醇的分泌沟通神经内分泌和免疫网络。临床体内皮质醇水平的改变与多种疾病的发生密切相关,实验研究也显示,肾上腺切除大鼠出现异常免疫应答,易于导致自身免疫性疾病的发生<sup>[20]</sup>。业已证实,IBD患者面对外界应激时,HPA轴应答反应减退,皮质醇分泌不足<sup>[21]</sup>。

促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)是由CNS、免疫系统和多种外周组织包括肠嗜铬细胞分泌的一种神经肽,是HPA和HANS轴重要的调节剂,同时介导机体应激和炎症反应<sup>[22]</sup>。CRH可通过多种不同的途径促进和维持肠道炎症反应,如在肠道中作为一种促炎症因子,诱导巨噬细胞和淋巴细胞产生和释放白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-2和IL-6等多种致炎因子,加重肠道炎症<sup>[23]</sup>;刺激肥大细胞脱颗粒,引起多种介质的释放,导致肠黏膜屏障的通透性增加,使多种生物大分子和抗原进入肠腔,引起免疫级联反应<sup>[24]</sup>;通过烟碱和肾上腺素能受体介导肠道水和电解质转运障碍,导致肠功能紊乱<sup>[25]</sup>。

多项研究表明,HANS轴中自主神经功能紊乱与IBD患者的病情密切相关<sup>[26-30]</sup>。自主神经系统可通过分泌神经递质,调节肠道炎症反应,而肠道炎症信号也能通过脑肠轴上传,反馈调节自主神经功能。IBD患者自主神经系统功能平衡破坏,交感神经活性明显增高而副交感神经活性相对低下<sup>[31]</sup>。近年来,心率变异性(heart rate variability, HRV)作为衡量自主神经功能状态的

指标被广泛应用于IBD中。HRV是通过刺激受试者自主神经系统来检测其心率变化,从而来反应受试者自主神经功能状态的一种无创性技术,其中标准化低频功率(LF/TP-VLF)反应交感神经功能情况的指标,而标准化高频功率(HF/TP-VLF)反应迷走神经功能情况的指标<sup>[31]</sup>。研究显示,与正常人相比,UC患者HF/TP-VLF显著降低<sup>[32]</sup>,LF/TP-VLF显著增高<sup>[33]</sup>,提示交感神经活动增强,迷走神经功能活动减弱,但与疾病活动度不相关,而CD患者自主神经活性与正常人比较无明显差异<sup>[34]</sup>。此外,也有报道指出,HRV参数的改变与IBD患者积极的或消极的情绪有关。研究显示,与正常人比较,伴有积极情绪的CD患者LF/TP-VLF显著增高且HF/TP-VLF显著降低而伴有消极情绪的UC患者HF/TP-VLF显著降低。提示CD患者的积极情绪引起其交感神经活动增强;UC患者的消极情绪引起其副交感神经活动减弱,而保持积极情绪的UC患者自主神经功能活动维持平衡<sup>[35]</sup>。

在IBD初期,HPA轴和HANS轴能以平行的方式通过神经和体液调节减轻炎症。随着炎症的发展,外周血皮质醇水平降低而神经肽Y(交感神经活性指标)含量升高,皮质醇和神经肽Y含量呈负相关,提示HPA轴活性被抑制,自主神经系统处于兴奋状态,两轴失去协同作用,出现HPA轴和HANS轴解耦联现象<sup>[36]</sup>。因此,重建HPA轴和HANS轴的协调作用,并通过两轴的双向环路调节CNS和胃肠道的功能,在IBD的治疗中尤为重要。

**1.3 肠道应答与IBD** 大量研究表明,IBD是肠道异常应答(肠道免疫调节异常、肠黏膜屏障损伤、肠内菌群失衡、ENS功能失调等)、遗传、精神和环境等多种因素共同作用的结果,其中免疫功能紊乱是IBD发病的中心环节<sup>[37]</sup>。

既往一直认为,Th1/Th2细胞之间相互作用失衡引起IBD机体自身免疫紊乱,肠黏膜发生炎症反应是IBD发病的核心机制。CD主要表现为Th1细胞介导的细胞免疫应答,以表达IL-12、干扰素- $\gamma$ (interferon, IFN- $\gamma$ )为主;UC主要表现为Th2细胞介导的体液免疫应答,以表达IL-4、IL-5、IL-10为主,多项研究从不同水平证实了这一观点<sup>[38-39]</sup>。但近年来,Th17细胞和IL-23/IL17轴的发现拓宽了对IBD免疫机制的认识,解释了传统Th1/Th2轴中异常现象发生的原因。研究证实,在转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )和IL-6同时大量存在的情况下,



原始T细胞分化成Th17细胞后, IL-23可诱导其增殖, 从而使Th17细胞的主要效应因子IL-17大量产生, 发挥免疫调节作用. 当炎症存在时, IL-6或TGF- $\beta$ 和IL-6同时存在可上调Th17细胞表达IL-23R, 进而促进IL-23维持并加强Th17细胞的表达<sup>[40]</sup>. 据报道, 在IBD患者肠道黏膜组织炎症部位中IL-17和IL-23p19(IL-23的特异性亚基)mRNA的表达均显著增高, 且活动期的CD患者IL-17细胞数是正常人的20倍, 是缓解期CD患者的4倍, 另外, 通过外源性IL-23刺激, 可以促进IL-17的表达<sup>[41,42]</sup>. 以上均证实, IL-23/IL17轴直接参与IBD的肠道炎症反应. 进一步研究发现, CD患者肠黏膜组织活检标本培养上清液及体外培养的固有层淋巴细胞均高表达IFN- $\gamma$ 和IL-17, 且共表达IFN- $\gamma$ 及IL-17的Th1/Th17细胞在CD患者中升高, 提示Th1和Th17细胞共同参与了CD的发病, 且两者之间可能存在协同作用<sup>[43]</sup>. 此外, 原始T细胞除了分化为Th1、Th2和Th17细胞外, 还可分化为一类调节性T细胞(Treg细胞), 其主要作用是抑制自身反应性T细胞以维持自身免疫平衡. 其中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg细胞是一种功能成熟的T细胞亚群, 其数量的减少、表面分子表达的缺陷、抑制功能的受损等均可能与IBD的发生有关. 有研究表明, Th17/Treg细胞之间的分化失衡是导致肠道免疫稳态破坏的重要因素, 可能是IBD发生的原因之一<sup>[44]</sup>.

IBD患者肠道免疫紊乱, 大量的炎性因子和介质被释放, 刺激肠黏膜神经末梢, 引起ENS结构和功能表现异常, 同时, ENS也能通过神经递质和神经肽的分泌调节肠黏膜免疫反应, 两者相互影响. 研究证实, IBD患者肠黏膜中肠神经元的数目明显减少, 其中CD患者较UC患者减少的更为明显. 在TNBS实验性结肠炎模型中也证实了这一点, 在炎症期间每个神经丛中神经元的数目都减少并一直持续到炎症消退, 但神经节的数目基本没有改变. 由于严重的炎症损害出现在黏膜下层, 导致黏膜下神经元减少更为明显, 从而引起肠道收缩和黏膜转运功能发生改变, 并影响神经递质的释放. ENS中神经元数目减少是肠道炎性损伤的结果<sup>[45]</sup>. 反之, ENS分泌的神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、降钙素基因相关蛋白(calcitonin gene related peptide, CGRP)、胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、P物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive

intestinal peptide, VIP)、生长抑素(somatostatin, SS)等胃肠激素通过旁分泌和神经分泌调节IBD炎症的发展, 主要途径有: 影响血液供应、血管壁通透性和炎症细胞、免疫活性细胞的功能和细胞因子的分泌等, 部分神经递质对肠道发挥保护性作用, 而有的则使肠道炎症加剧<sup>[21,46,47]</sup>.

此外, 肠道菌群失衡和肠黏膜屏障损伤也是IBD发病的重要因素. 肠黏膜免疫功能紊乱, 肠道常驻菌群驱动异常免疫应答, 肠黏膜屏障损伤, 大量的抗原等生物大分子进入肠壁, 引起肠道持续性炎症反应. 因此, IBD肠道异常应答中, 肠道免疫紊乱贯穿整个IBD进程的自始至终, 而肠道菌群失衡、肠黏膜屏障破坏以及ENS分泌的神经递质失调均与肠道免疫功能交互影响, 共同参与IBD肠道应答的调控.

## 2 从脑肠互动的整体调节探讨针灸干预IBD机制

### 2.1 脑肠互动的中医理论认识及治疗

传统中医理论认为, “大肠小肠皆属于胃”, 故脑肠互动应视为脑神与脾胃之间的交互联系, 两者在生理上相互促进, 病理上相互影响. 人的精神、意识、思维等脑神的改变可影响脾胃功能, 而脾胃为后天之本且脾主升胃主降, 只有气机通畅, 气血津液生化有源, 神乃正常. 正如《灵枢·天年》中载: “胃满则肠虚, 肠满则胃虚, 更虚更满, 故气得上下, 五脏安定, 血脉和利, 精神乃居”, 《素问·六节藏象论》亦云: “五味入口, 藏于肠胃, 味有所藏, 以养五气, 气和而生, 津液相成, 神乃自生”. 同时, 脑神与脾胃之间的沟通与联系有赖于肝主疏泄功能的调节, 一方面, 通过协调脾胃气机升降, 使清阳之气得升以助脾的运化, 浊阴之气得降以助胃的受纳腐熟. 另一方面, 肝胆调达一身之气, 脑神的活动有赖于气机升降出入的正常. 《读医随笔》曰: “人之意, 神识能用者, 皆曰升降出入之通利也, 有所闭塞, 则不能用也”. 刘完素《素问玄机原病式》中道: “人之眼耳鼻舌身意, 神识能用者, 皆由升降出入之通利也”. 由此可见, 肝主疏泄功能在脑神与脾胃的相互维系中发挥重要作用. 此外, 脑神与脾胃的联系不仅仅是通过脏腑在功能上相互为用, 经络更是两者沟通的重要途径. 其中, 阳明胃经和太阴脾经与两者关系最为密切. 《重订通俗伤寒论·白虎承气汤何秀山按》云: “胃之支脉, 上络心脑, 一有邪火壅闭, 即堵其神明出入之窍, 故昏不识人”; 《灵枢·动

### ■创新盘点

IBD脑肠互动主要指中枢神经系统通过HPA轴和HANS轴与肠道应答之间的双向环路对胃肠功能进行调节. 对脑肠功能的整体调节是针灸治疗IBD的关键.

## ■应用要点

本文为针灸治疗IBD的可行性提供了实验依据以及理论基础。

输》亦云：“胃气上注于肺，其悍气上冲头者，循咽，上走空窍，循眼系，入络脑”；《东垣试效方》更明确指出：“足阳明之别络于脑”。在《灵枢·经脉》中有：足太阴“其支者，复从胃别膈注心中”。太阴脾经从足走胸，阳明胃经从头走足，与中焦脾升胃降相一致。脾气上升，脾经亦上行，故经气上升太过与不及均可致心神紊乱；胃气下降，胃经亦下行，导心气下达，使浊气外出，从而维持心神的安宁。

因此，基于中医理论对脑肠互动的认识，从整体上对脑肠互动进行调节是治疗的关键，针灸疗法具有整体调节作用的特征，临床治疗讲究调理脾胃和调畅情志并重，在选用健脾和胃的穴位同时，配用养心安神、疏肝理气的穴位以加强针灸的临床疗效。

**2.2 从现代医学角度探讨针灸调节IBD脑肠互动机制** 现代研究已证实，针灸治疗IBD疗效肯定<sup>[6-9]</sup>。针灸通过对脑肠互动的整体调节来达到改善IBD肠道炎症的目的，主要表现在对CNS、HPA轴和HANS轴、肠道应答3方面的调节，但目前研究多集中在对肠道应答的调节。

**2.2.1 针灸对IBD肠道应答的调节：**大量研究显示，针灸对IBD肠道炎症因子、肠黏膜屏障、肠道菌群、肠神经递质等均有显著调节作用。如针灸可明显下调CD患者肠黏膜异常增高的肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )及其受体TNFR1和TNFR2的含量，抑制结肠上皮细胞凋亡<sup>[8]</sup>，减少UC患者结肠黏膜慢性炎细胞浸润，增加杯状细胞数量，恢复粘蛋白比例，减少隐窝脓肿和溃疡，改善结肠黏膜形态<sup>[48]</sup>；下调结肠黏膜IL-8、细胞间粘附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM-1)及其mRNA的表达<sup>[9]</sup>；抑制结肠上皮细胞人类白细胞抗原DR等位基因(human leukocyte antigen-DR, HLA-DR)的表达<sup>[49]</sup>。实验研究也发现针灸可显著下调CD大鼠结肠组织异常增高的TNF- $\alpha$ 及受体TNFR1、IL-8、ICAM-1、E-选择素的含量<sup>[50-52]</sup>；降低P物质、神经激肽1受体的异常表达<sup>[53]</sup>；抑制结肠上皮细胞凋亡，增加结肠上皮细胞间紧密连接蛋白Occludin、Claudin-1、ZO-1表达<sup>[54]</sup>；下调UC大鼠促炎性细胞因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 及其mRNA的含量，促进中性粒细胞凋亡<sup>[55]</sup>；抑制结肠上皮细胞过度凋亡<sup>[56]</sup>；调节肠道菌群失衡<sup>[57]</sup>，从而减轻肠道炎症反应，改善组织损伤，修复肠黏膜屏障，发挥治疗作用。

**2.2.2 针灸对CNS、HPA轴和HANS轴的调节：**近

年来，采用脑功能成像技术，已经证实针灸对胃肠疾病CNS具有明显的调节作用，研究显示针灸对与内脏调节密切相关的边缘系统功能活动的调节可能是针灸效应的重要机制<sup>[58-60]</sup>。此外，针灸还可调节自主神经功能，恢复交感/副交感神经的平衡，从而调整胃肠道功能<sup>[61,62]</sup>。实验研究也显示，针灸能显著降低UC大鼠下丘脑、垂体和血浆 $\beta$ -内啡肽的水平<sup>[63]</sup>；同时抑制下丘脑和结肠辣椒素受体1(vanilloid receptor subtype 1, VR1)的表达<sup>[64]</sup>；以及增加脊髓和结肠热休克蛋白70及其mRNA的表达<sup>[65]</sup>，这些均证实针灸对中枢和外周均有调节作用，正是通过针灸的这种整体调节作用来发挥对IBD脑肠互动的调节。

## 3 结论

IBD中脑肠互动是CNS和肠道应答之间通过HPA轴和HANS轴进行双向调节，肠道应答的异常势必影响CNS功能活动，而CNS功能活动的失调亦会反作用于肠道，从而导致肠道炎症反应的加剧。从脑肠互动角度探讨IBD发病机制为今后临床治疗和科学研究提供新的思路。针灸具有整体调节的作用特征，通过对IBD脑肠互动的整体调节，真正从身心上治疗该病。今后的研究应注重从不同水平研究IBD脑肠互动机制及针灸干预机理，一方面，从多层次深入研究IBD脑肠互动中CNS、HPA轴和HANS轴、肠道应答3方面的交互调控机制，阐明CNS异常的功能活动是IBD的病因亦或是该病的继发性表现；另一方面，从不同角度研究针灸对IBD脑肠互动的整体调节作用，如采用脑功能成像、代谢组学等先进的技术手段，从大脑中枢异常脑区、HANS轴(心率变异性)及HPA轴功能失衡(血清/唾液皮质醇含量)等与IBD的相关性着手，深入探讨针灸治疗IBD的效应机制和作用原理，这也将成为未来针灸研究的方向。

## 4 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州). 中华内科杂志 2012; 51: 818-831
- 2 Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, Shi XH, Guo ZR. Prevalence and incidence rates of Crohn's disease in mainland China: a meta-analysis of 55 years of research. *J Dig Dis* 2010; 11: 161-166 [PMID: 20579219 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00431.x]
- 3 Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144: 36-49 [PMID: 23063970 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.003]
- 4 Stasi C, Orlandelli E. Role of the brain-gut axis in the

- pathophysiology of Crohn's disease. *Dig Dis* 2008; 26: 156-166 [PMID: 18431066 DOI: 10.1159/000116774]
- 5 Hollander D. Inflammatory bowel diseases and brain-gut axis. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54 Suppl 4: 183-190 [PMID: 15075459]
- 6 Joos S, Brinkhaus B, Maluche C, Maupai N, Kohnen R, Kraehmer N, Hahn EG, Schuppan D. Acupuncture and moxibustion in the treatment of active Crohn's disease: a randomized controlled study. *Digestion* 2004; 69: 131-139 [PMID: 15114043 DOI: 10.1159/000078151]
- 7 Joos S, Wildau N, Kohnen R, Szecsenyi J, Schuppan D, Willich SN, Hahn EG, Brinkhaus B. Acupuncture and moxibustion in the treatment of ulcerative colitis: a randomized controlled study. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1056-1063 [PMID: 16938719 DOI: 10.1080/00365520600580688]
- 8 施茵, 包春辉, 吴焱淦, 陈巍峰, 秦秀娣, 张榕, 吴璐一. 隔药灸结合针刺对克罗恩病患者肠粘膜TNF- $\alpha$ 、TNFR1、TNFR2表达及肠上皮细胞凋亡的影响. *上海中医药杂志* 2011; 45: 46-50
- 9 Zhou EH, Liu HR, Wu HG, Shi Z, Zhang W, Zhu Y, Shi DR, Zhou S. Down-regulation of protein and mRNA expression of IL-8 and ICAM-1 in colon tissue of ulcerative colitis patients by partition-herb moxibustion. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2198-2206 [PMID: 19083096 DOI: 10.1007/s10620-008-0620-4]
- 10 Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 286-294 [PMID: 22392290 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.32]
- 11 Mertz HR. Overview of functional gastrointestinal disorders: dysfunction of the brain-gut axis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 463-476, v [PMID: 12858602]
- 12 Ananthakrishnan AN, Khalili H, Pan A, Higuchi LM, de Silva P, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Association between depressive symptoms and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis: results from the Nurses' Health Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 57-62 [PMID: 22944733 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.08.032]
- 13 Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 1481-1491 [PMID: 16162953 DOI: 10.1136/gut.2005.064261]
- 14 Cámara RJ, Schoepfer AM, Pittet V, Bégre S, von Känel R. Mood and nonmood components of perceived stress and exacerbation of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2358-2365 [PMID: 21287671 DOI: 10.1002/ibd.21623]
- 15 Agostini A, Benuzzi F, Filippini N, Bertani A, Scarcelli A, Farinelli V, Marchetta C, Calabrese C, Rizzello F, Gionchetti P, Ercolani M, Campieri M, Nichelli P. New insights into the brain involvement in patients with Crohn's disease: a voxel-based morphometry study. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 147-e82 [PMID: 22998431 DOI: 10.1111/nmo.12017]
- 16 Agostini A, Filippini N, Benuzzi F, Bertani A, Scarcelli A, Leoni C, Farinelli V, Riso D, Tambasco R, Calabrese C, Rizzello F, Gionchetti P, Ercolani M, Nichelli P, Campieri M. Functional magnetic resonance imaging study reveals differences in the habituation to psychological stress in patients with Crohn's disease versus healthy controls. *J Behav Med* 2012 Jul 3. [Epub ahead of print] [PMID: 22752251 DOI: 10.1007/s10865-012-9441-1]
- 17 Agostini A, Filippini N, Cevalani D, Agati R, Leoni C, Tambasco R, Calabrese C, Rizzello F, Gionchetti P, Ercolani M, Leonardi M, Campieri M. Brain functional changes in patients with ulcerative colitis: a functional magnetic resonance imaging study on emotional processing. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1769-1777 [PMID: 21744432 DOI: 10.1002/ibd.21549]
- 18 Mayer EA, Berman S, Suyenobu B, Labus J, Mandelkern MA, Naliboff BD, Chang L. Differences in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Pain* 2005; 115: 398-409 [PMID: 15911167 DOI: 10.1016/j.pain.2005.03.023]
- 19 袁川评, 王玮, 柳巨雄. 神经-内分泌-免疫网络与炎症性肠病. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2024-2028
- 20 del Rey A, Klusman I, Besedovsky HO. Cytokines mediate protective stimulation of glucocorticoid output during autoimmunity: involvement of IL-1. *Am J Physiol* 1998; 275: R1146-R1151 [PMID: 9756545]
- 21 Mackner LM, Clough-Paabo E, Pajer K, Lourie A, Crandall WV. Psychoneuroimmunologic factors in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 849-857 [PMID: 20722061 DOI: 10.1002/ibd.21430]
- 22 Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit* 2004; 10: RA55-RA62 [PMID: 15260348]
- 23 Kawahito Y, Sano H, Mukai S, Asai K, Kimura S, Yamamura Y, Kato H, Chrousos GP, Wilder RL, Kondo M. Corticotropin releasing hormone in colonic mucosa in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1995; 37: 544-551 [PMID: 7489943]
- 24 Söderholm JD, Perdue MH. Stress and gastrointestinal tract. II. Stress and intestinal barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G7-G13 [PMID: 11123192]
- 25 Santos J, Saunders PR, Hanssen NP, Yang PC, Yates D, Groot JA, Perdue MH. Corticotropin-releasing hormone mimics stress-induced colonic epithelial pathophysiology in the rat. *Am J Physiol* 1999; 277: G391-G399 [PMID: 10444454]
- 26 Mouzas IA, Pallis AG, Kochiadakis GE, Markettou M, Chlouverakis GI, Mellissas J, Vardas PE, Kouroumalis EA. Autonomic imbalance during the day in patients with inflammatory bowel disease in remission. Evidence from spectral analysis of heart rate variability over 24 hours. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 775-780 [PMID: 12546512 DOI: 10.1016/S1590-8658(02)80070-6]
- 27 Lindgren S, Stewenius J, Sjölund K, Lilja B, Sundkvist G. Autonomic vagal nerve dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 638-642 [PMID: 8362220 DOI: 10.3109/00365529309096103]
- 28 Straub RH, Antoniou E, Zeuner M, Gross V, Schölmerich J, Andus T. Association of autonomic nervous hyperreflexia and systemic inflammation in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Neuroimmunol* 1997; 80: 149-157 [PMID: 9413271 DOI: 10.1016/S0165-5728(97)00150-1]
- 29 Lindgren S, Lilja B, Rosén I, Sundkvist G. Disturbed autonomic nerve function in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 361-366 [PMID: 2034989 DOI: 10.3109/00365529108996495]
- 30 Maule S, Pierangeli G, Cevoli S, Grimaldi D, Gionchetti P, Barbara G, Rizzello F, Stanghellini V,

## 同行评价

本文对于了解IBD的脑肠互动功能失调, 以及针灸治疗的可行性具有重要意义。



- Corinaldesi R, Campieri M, Cortelli P. Sympathetic hyperactivity in patients with ulcerative colitis. *Clin Auton Res* 2007; 17: 217-220 [PMID: 17574503 DOI: 10.1007/s10286-007-0425-0]
- 31 王雳, 白爱平. 植物神经功能紊乱与炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3010-3014
  - 32 Sharma P, Makharia GK, Ahuja V, Dwivedi SN, Deepak KK. Autonomic dysfunctions in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 853-861 [PMID: 18712478 DOI: 10.1007/s10620-008-0424-6]
  - 33 Coruzzi P, Castiglioni P, Parati G, Brambilla V, Brambilla L, Gualerzi M, Cademartiri F, Franzè A, De Angelis G, Di Rienzo M, Di Mario F. Autonomic cardiovascular regulation in quiescent ulcerative colitis and Crohn's disease. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 964-970 [PMID: 18036030 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2007.01887.x]
  - 34 Ganguli SC, Kamath MV, Redmond K, Chen Y, Irvine EJ, Collins SM, Tougas G. A comparison of autonomic function in patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 961-967 [PMID: 17931336 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.00987.x]
  - 35 Pellissier S, Dantzer C, Canini F, Mathieu N, Bonaz B. Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35: 653-662 [PMID: 19910123 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.10.004]
  - 36 Straub RH, Herfarth H, Falk W, Andus T, Schölmerich J. Uncoupling of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in inflammatory bowel disease? *J Neuroimmunol* 2002; 126: 116-125 [PMID: 12020963 DOI: 10.1016/S0165-5728(02)00047-4]
  - 37 刘丽娜, 梁丽娜. 炎症性肠病与肠黏膜免疫调节细胞. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3181-3186
  - 38 Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, Mankertz J, Gitter AH, Bürgel N, Fromm M, Zeitz M, Fuss I, Strober W, Schulzke JD. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129: 550-564 [PMID: 16083712 DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.002]
  - 39 Matsuoka K, Inoue N, Sato T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kishi Y, Sakuraba A, Hitotsumatsu O, Ogata H, Koganei K, Fukushima T, Kanai T, Watanabe M, Ishii H, Hibi T. T-bet upregulation and subsequent interleukin 12 stimulation are essential for induction of Th1 mediated immunopathology in Crohn's disease. *Gut* 2004; 53: 1303-1308 [PMID: 15306590 DOI: 10.1136/gut.2003.024190]
  - 40 杨丽, 刘占举. Th17细胞在炎症性肠病发生过程中的免疫病理作用. 世界华人消化杂志 2009; 17: 389-394
  - 41 Abraham C, Cho J. Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1090-1100 [PMID: 19253307 DOI: 10.1002/ibd.20894]
  - 42 Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, Kitazume MT, Nakazawa A, Sugita A, Koganei K, Isobe K, Hibi T. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2008; 57: 1682-1689 [PMID: 18653729 DOI: 10.1136/gut.2007.135053]
  - 43 Rovedatti L, Kudo T, Biancheri P, Sarra M, Knowles CH, Rampton DS, Corazza GR, Monteleone G, Di Sabatino A, Macdonald TT. Differential regulation of interleukin 17 and interferon gamma production in inflammatory bowel disease. *Gut* 2009; 58: 1629-1636 [PMID: 19740775 DOI: 10.1136/gut.2009.182170]
  - 44 葛婷, 唐志鹏, 王亮, 张亚利. Th17/Treg失衡与炎症性肠病的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18: 689-694
  - 45 Sanovic S, Lamb DP, Blennerhassett MG. Damage to the enteric nervous system in experimental colitis. *Am J Pathol* 1999; 155: 1051-1057 [PMID: 10514387 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65207-8]
  - 46 Delgado M, Pozo D, Ganea D. The significance of vasoactive intestinal peptide in immunomodulation. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 249-290 [PMID: 15169929 DOI: 10.1124/pr.56.2.7]
  - 47 张德奎, 甘华田. 重视研究肠道神经系统在炎症性肠病发病中的作用. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3200-3203
  - 48 Wu HG, Zhou LB, Shi DR, Liu SM, Liu HR, Zhang BM, Chen HP, Zhang LS. Morphological study on colonic pathology in ulcerative colitis treated by moxibustion. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 861-865 [PMID: 11819709]
  - 49 吴焕淦, 谭卫林, 陈汉平, 施征, 华雪桂. 艾灸治疗溃疡性结肠炎疗效及对肠上皮细胞HLA-DR抗原的影响. 针刺研究 1999; 1: 12-16
  - 50 Bao CH, Wu LY, Wu HG, Shi Y, Liu HR, Zhang R, Yu LQ, Wang JH. Moxibustion inhibits apoptosis and tumor necrosis factor-alpha/tumor necrosis factor receptor 1 in the colonic epithelium of Crohn's disease model rats. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2286-2295 [PMID: 22531889 DOI: 10.1007/s10620-012-2161-0]
  - 51 施茵, 吴焕淦, 秦秀娣, 谭琳莹, 张卫, 华雪桂, 张英英. 针灸对大鼠克罗恩病结肠组织E-选择素、ICAM-1表达影响的实验研究. 江西中医学院学报 2005; 17: 37-39
  - 52 施征, 张慧, 王晓梅, 吴焕淦. 艾灸对克罗恩病大鼠结肠黏膜MCP-1和IL-8蛋白表达的影响. 上海针灸杂志 2009; 28: 497-501
  - 53 刘慧荣, 华雪桂, 施茵, 谭琳莹, 张琳珊. 针灸对克罗恩病大鼠P物质、神经激肽1受体表达影响的研究. 上海中医药大学学报 2005; 19: 57-60
  - 54 Bao CH, Wu LY, Shi Y, Wu HG, Liu HR, Zhang R, Yu LQ, Wang JH. Moxibustion down-regulates colonic epithelial cell apoptosis and repairs tight junctions in rats with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4960-4970 [PMID: 22174545 DOI: 10.3748/wjg.v17.i45.4960]
  - 55 Wu HG, Liu HR, Tan LY, Gong YJ, Shi Y, Zhao TP, Yi Y, Yang Y. Electroacupuncture and moxibustion promote neutrophil apoptosis and improve ulcerative colitis in rats. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 379-384 [PMID: 17211698 DOI: 10.1007/s10620-006-9561-y]
  - 56 Wu HG, Gong X, Yao LQ, Zhang W, Shi Y, Liu HR, Gong YJ, Zhou LB, Zhu Y. Mechanisms of acupuncture and moxibustion in regulation of epithelial cell apoptosis in rat ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 682-688 [PMID: 14991938]
  - 57 Wang XM, Lu Y, Wu LY, Yu SG, Zhao BX, Hu HY, Wu HG, Bao CH, Liu HR, Wang JH, Yao Y, Hua XG, Guo HY, Shen LR. Moxibustion inhibits interleukin-12 and tumor necrosis factor alpha and modulates intestinal flora in rat with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6819-6828 [PMID: 23239920 DOI: 10.3748/wjg.v18.i46.6819]
  - 58 Zeng F, Qin W, Ma T, Sun J, Tang Y, Yuan K, Li Y, Liu J, Liu X, Song W, Lan L, Liu M, Yu S, Gao X,

- Tian J, Liang F. Influence of acupuncture treatment on cerebral activity in functional dyspepsia patients and its relationship with efficacy. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1236-1247 [PMID: 22641307 DOI: 10.1038/ajg.2012.53]
- 59 Liu HR, Qi L, Wang XL, Guan YH, Zuo CT, Tan LY, Yuan LS, Ma XP, Wang XM, Zhou EH, Wu HG. Electroacupuncture at Tianshu (ST 25) for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome using positron emission tomography. *Neural Regen Res* 2010; 5: 1220-1225
- 60 Noguchi E. Acupuncture regulates gut motility and secretion via nerve reflexes. *Auton Neurosci* 2010; 156: 15-18 [PMID: 20663717 DOI: 10.1016/j.autneu.2010.06.010]
- 61 彭随风, 杨家耀, 时昭红. 电针改善功能性消化不良胃动力、自主神经功能及心理状态. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 4105-4109
- 62 朱江, 马惠芳, 付平, 梁军, 金春兰. 通过植物神经功能状态的变化看针灸效应. *中国针灸* 2002; 22: 843-844
- 63 吴焕淦, 陈汉平, 廖柏松, 施征, 张琳珊. 隔药灸对大鼠实验性溃疡性结肠炎免疫功能及 $\beta$ -内啡肽的影响. *中国针灸* 1997; 3: 163-165
- 64 口锁堂, 吴焕淦. 艾灸对溃疡性结肠炎大鼠结肠及下丘脑辣椒素受体1表达的影响. *上海针灸杂志* 2009; 28: 435-438
- 65 Qi L, Shi Y, Wu LY, Mu JP, Tan LY, Ma XP, Liu HR, Xu SF, Wu HG. Effects of moxibustion on heat-shock protein 70 expression in the spinal cord and colonic mucosa in a rat model of ulcerative colitis. *Neural Regen Res* 2010; 5: 1717-1722

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6 448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。