

针刺对便秘型肠易激综合征患者血浆 5-HT、NPY 和 CGRP 的影响

裴丽霞^{1,2}, 朱莉², 陈璐¹, 吴晓亮¹, 周俊灵¹, 耿昊¹, 孙建华^{1*}

(1.南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029; 2.南京中医药大学第二临床医学院, 江苏 南京 210023)

摘要:目的 观察针刺对便秘型肠易激综合征(IBS-C)患者血浆中 5-羟色胺(5-HT)、神经肽 Y(NPY)和降钙素基因相关肽(CGRP)水平的影响,从脑-肠轴的角度阐述针刺治疗 IBS-C 的效应机制。方法 60 例 IBS-C 患者随机分为针刺组和西药组。针刺组 30 例,予针刺治疗,取天枢、足三里、上巨虚、太冲、三阴交、印堂、百会,每日 1 次,每周 5 次,4 周为 1 个疗程;西药组 30 例,予口服乳果糖口服溶液,15 mL 每次,每日 3 次,4 周为 1 个疗程。观察 2 组治疗前后临床症状改善情况。同时采集 2 组患者治疗前后及 30 名健康志愿者外周静脉血,采用 Elisa 法检测患者血浆中的 5-HT、CGRP 和 NPY 的水平,探讨针刺对 IBS-C 患者血浆 5-HT、NPY 和 CGRP 的影响。结果 ①针刺及西药均能显著改善 IBS-C 患者的临床症状($P < 0.01$),针刺组疗效均优于西药组($P < 0.01$)。②2 组 IBS-C 患者血浆 5-HT、NPY 和 CGRP 水平均明显高于健康志愿者,差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后 2 组 IBS-C 患者血浆 5-HT、NPY 和 CGRP 水平均下降,针刺组患者血浆 5-HT、NPY 和 CGRP 水平较治疗前有显著差异($P < 0.01$);西药组患者血浆 5-HT、NPY 水平较治疗前也有显著差异($P < 0.01$),CGRP 水平与治疗前比较无统计学意义($P > 0.05$)。2 组治疗后组间比较血浆 5-HT、NPY 无统计学差异($P > 0.05$),血浆 CGRP 有统计学差异($P < 0.01$),针刺组下降趋势优于西药组。结论 ①针刺可显著改善 IBS-C 患者的临床症状,疗效均优于西药组。②IBS-C 患者血浆 5-HT、NPY 和 CGRP 水平均升高,说明脑肠肽水平异常与 IBS-C 症状密切相关。③针刺能明显降低患者血浆 5-HT、NPY 和 CGRP 水平,缓解腹痛与腹部不适程度,表明针刺对 IBS-C 患者血浆脑肠肽水平的良性调控作用可能是其治疗本病的效应机制之一。

关键词: 针刺; IBS-C; 5-HT; NPY; CGRP

中图分类号: R256.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-0482(2015)05-0416-04

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2015.0416

Influence of Acupuncture on Plasma 5-HT, NPY and CGRP in Patients with Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome PEI Li-xia^{1,2}, ZHU Li², CHEN Lu¹, WU Xiao-liang¹, ZHOU Jun-ling¹, GENG Hao¹, SUN Jian-hua^{1*}

(1.The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China; 2.The Second Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the acupuncture treatment mechanism of constipation-predominant irritable bowel syndrome(IBS-C) from the perspective of brain-gut axis, by observing the plasma 5HT, CGRP and NPY level before and after the treatment. **METHODS** 60 patients with IBS-C were randomly divided into two groups. 30 cases in the acupuncture group (AG) were treated by acupuncture five times a week, with such acupoints as Tianshu, Zusanli, Shangjuxu, Taichong, Sanyinjiao, Yintang, Baihui being selected. The other 30 cases in the medicine group(MG) were treated with lactulose oral solution, 15 ml per time for three times a day. After 4 weeks treatment, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the plasma 5HT, NPY and CGRP level of 30 healthy volunteers and the two treatment groups and observe the improvement of clinical symptoms. **RESULTS** ①Both groups could significantly improve the clinical symptoms in patients with IBS-C ($P < 0.01$), while the curative effect in the AG was superior to that in the MG ($P < 0.01$). ②The levels of 5-HT, NPY and CGRP in patients with IBS-C of two treatment groups were significantly higher than those in healthy volunteers, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The plasma 5-HT, NPY and CGRP levels all went down in both groups after treatment, and the differences of 5-HT, NPY and CGRP levels were significant when compared to the levels before treatment in AG($P < 0.01$). The differences of 5-HT, NPY levels were also significant when compared to the levels before treatment in MG($P < 0.01$), while there was no significant difference on CGRP($P < 0.01$). There were no significant differences of 5-HT and NPY levels between these two groups after treatment ($P > 0.05$), but the difference of CGRP was highly statistically significant($P < 0.01$). The downward trend of 5-HT, NPY and CGRP level was better in the AG. **CONCLUSION** ①Acupunc-

收稿日期: 2015-03-15; 修稿日期: 2015-05-10

基金项目: 国家自然科学基金(81273839, 81473748); 江苏省临床医学科技专项(BL2014100); 江苏省中医院高峰人才项目(Y2014RC07)

作者简介: 裴丽霞(1982—), 女, 江苏丹阳人, 南京中医药大学附属医院主治中医师, 博士。* 通信作者: drjhsun@sina.com

ture treatment can significantly improve the clinical symptoms in patients with IBS-C, and the therapeutic effect is superior to that in the MG. ②The increase of 5-HT, NPY and CGRP level in patients with IBS-C after treatment suggests a close relationship between the abnormal level of brain-gut peptide and IBS syndrome. ③Acupuncture treatment can decrease the plasma levels of 5-HT, NPY and CGRP, alleviate the degree of abdominal pain and discomfort, which indicates that benign regulation of brain-gut peptide level in patients with IBS-C by acupuncture may be one of the effective mechanisms in treating this disease.

KEY WORDS: acupuncture; IBS-C; 5-HT; NPY; CGRP

肠易激综合征(Irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性肠道疾病,以腹痛和(或)腹部不适同时伴有排便习惯改变和(或)大便性状异常为主要症状,该病缺乏可解释症状的形态学改变。

现代医学对 IBS 的病因和发病机制尚不完全明确,其发病机制可能涉及肠道动力异常、内脏感觉过敏、脑-肠轴失调、社会心理压力、感染、遗传以及饮食等多个领域。现在尚无一种药物能完全有效地治疗各种类型的 IBS^[1]。

导师孙建华教授采用针灸治疗肠易激综合征数十年,总结出调神健脾针刺法,取得了良好的疗效。本研究通过观察便秘型肠易激综合征(IBS-C)患者治疗前后临床症状改善情况及血浆中 5-羟色胺(5-HT)、神经肽 Y(NPY)和降钙素基因相关肽(CGRP)水平的变化,探索调神健脾针刺法治疗 IBS-C 患者的作用机制。

1 临床资料

1.1 一般资料

病例来源于 2013 年 3 月—2013 年 12 月南京中医药大学附属医院针灸康复科、脾胃病科及肛肠科门诊病人,共纳入 60 例符合要求的 IBS-C 患者。60 例患者根据“R”统计分析软件的“sample”程序,按照针刺组:西药组比例为 1:1,随机分为 2 组,每组 30 例,同时招募 30 例健康志愿者。3 组一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。一般资料比较见表 1。

表 1 3 组一般资料比较($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	性别		年龄/岁	病程/a
	男	女		
针刺组	11	19	44.20±12.31	7.30±2.93
西药组	9	21	44.17±13.78	7.27±3.04
健康对照组	12	18	42.36±13.15	

1.2 纳入标准

①符合罗马Ⅲ分类体系肠易激综合征(便秘型)诊断标准的患者^[2];②肠镜及实验室等检查缺乏形态结构的改变和生化指标异常;③年龄在 18~65 岁之间;④自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.3 排除标准

①不符合上述诊断标准者;②年龄小于 18 岁或大于 65 岁者;③患有消化系统器质性疾病者,以及有腹腔或直肠、肛门手术史者;习惯性便秘、盆底综合征、药物性便秘以及器质性病变引起的便秘者;④合并有心脑血管、糖尿病、甲亢及造血系统等严重原发性疾病;⑤精神病患者及严重神经官能症患者;⑥妊娠期或哺乳期妇女;⑦近期服用过对胃肠道功能有影响的药物的患者;⑧正在接受其他药物治疗,或正参加其他临床试验的患者;⑨不配合治疗以及已知对本研究中的药物过敏的患者。

2 方法

2.1 治疗方案

2.1.1 针刺组 取穴:天枢、足三里、上巨虚、太冲、三阴交、印堂、百会。针具:华佗牌一次性无菌针灸针,0.3 mm×40 mm。

操作:患者仰卧位,穴位局部皮肤常规消毒。百会、印堂平刺,针身与皮肤表面呈 15°角刺入,顺经而刺,进针深度约 1~1.5 cm,其余穴位均直刺;太冲施以提插捻转泻法,足三里、三阴交用补法,其余穴位均平补平泻,以穴位局部酸胀感和下肢穴位针感向腹部放射为佳,得气后双侧天枢穴接韩氏 Hans-200A 电针仪,频率:疏波 2 Hz,密波 100 Hz,电流强度以患者觉腹部肌肉轻度颤动为度,留针 30 min。每日 1 次,每周 5 次,4 周为 1 疗程,共治疗 1 个疗程。

2.1.2 西药组 口服乳果糖口服溶液(杜密克,荷兰苏威制药公司生产,规格:15 mg:10 g),每次 15 mL,每日 3 次,4 周为 1 个疗程,共治疗 1 个疗程。

2.1.3 健康对照组 不行任何药物及针刺干预措施。

2.2 观察项目

2.2.1 症状评分表 根据 IBS-C 患者症状特点,制定症候分级量化表,将腹痛、腹胀、排便不尽感、大便频率、大便性状等 5 项症状分为无、轻度、中度和重度 4 个不同程度,分别对应 0~3 级的分级,依次计

为 0、1、2、3 分，而黏液便分为无：0 级，计 0 分；有：1 级，计 1 分。症状越重的患者评分会越高。于初诊首日、以及治疗第 28 天(±2 天)时各记录 1 次。

2.2.2 血浆 5-HT、NPY 及 CGRP 含量 采用 ELISA 法检测 30 名健康志愿者及 2 组 IBS-C 患者治疗前、后血浆中 5-HT、NPY 和 CGRP 的含量。具体检测程序如下：在治疗前和疗程结束后，各采集 IBS-C 患者静脉血 1 次，每次 5 mL，注入普通试管内，于离心机上以 3 500 r/min 离心 5 min，取上清液 1.5 mL 装于试管，-20℃ 冷冻保存备测。健康对照组则在清晨空腹时，静息 0.5 h 后，坐位取静脉血 5 mL，以同样方法离心 5 min 后，取 1.5 mL 上清液，-20℃ 冷冻保存备测，按试剂盒说明方法检测。

试剂盒及仪器：NPY、5-HT、CGRP 的 ELISA 测定试剂盒均购自上海联硕生物科技有限公司；SpectraMax M2 酶标仪为美国 Molecular Devices Corporation(MDC)公司产品。

2.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行统计学分析。组内治疗前后比较采用配对 t 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示；计数资料用率或构成比表示，非等级计数资料用 χ^2 检验，等级计数资料用非参数检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[3] 的疗效评判标准，采用尼莫地平法计算制定综合疗效指数，综合疗效指标 = (治疗前症状积分 - 治疗后症状积分) / 治疗前症状积分 × 100%。①痊愈：主要症状及体征完全消失或基本消失，且积分值减少 ≥ 95%；②显效：主要症状及体征得到明显改善，且积分值减少 ≥ 70%；③有效：主要症状及体征得到好转，且积分值减少 ≥ 30%；④无效：主要症状及体征没有明显改善，甚至加重，积分值减少 < 30%。

3.2 2 组 IBS-C 患者临床症状积分改善情况 结果见表 2。

表 2 2 组 IBS-C 患者治疗前后临床症状 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
针刺组	30	8.03 ± 1.54	2.17 ± 1.68 ^{*#}
西药组	30	8.07 ± 1.66	3.80 ± 1.92 [*]

注：与治疗前比较，* $P < 0.05$ ；2 组比较，# $P < 0.05$ 。

3.3 2 组 IBS-C 患者临床总体疗效评价 结果见表 3。

表 3 2 组 IBS-C 患者临床总体疗效比较

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
针刺组	30	3	18	6	3	90.0 ^{**}
西药组	30	0	5	20	5	83.3

注：2 组经 χ^2 检验， $\chi^2 = 18.386$ ，** $P < 0.01$ 。

3.4 3 组血浆 5-HT、NPY 和 CGRP 的水平比较 结果见表 4。

表 4 3 组血浆 5-HT、NPY 和 CGRP 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	例数	5-HT/(ng · mL ⁻¹)	NPY/(pg · mL ⁻¹)	CGRP/(pg · mL ⁻¹)
针刺组	治疗前	149.72 ± 40.13 ^{**}	177.99 ± 16.58 ^{**}	89.61 ± 11.44 ^{**}
	治疗后	128.13 ± 35.98 $\Delta\Delta$	156.32 ± 16.27 $\Delta\Delta$	75.41 ± 12.89 $\Delta\Delta$
西药组	治疗前	161.07 ± 54.99 ^{**}	178.87 ± 25.27 ^{**}	87.90 ± 16.87 ^{**}
	治疗后	124.11 ± 27.72 $\Delta\Delta$	156.96 ± 23.68 $\Delta\Delta$	85.65 ± 12.27 ^{**}
健康对照组		55.16 ± 2.75	53.15 ± 7.47	70.08 ± 6.95

注：与健康对照组比较，** $P < 0.01$ ；与治疗前比较， $\Delta\Delta P < 0.01$ ；与西药组比较，## $P < 0.01$ 。

4 讨论

研究表明^[2] 胃肠动力与内脏感觉异常是 IBS 的主要特征。而随着对神经胃肠病学的深入研究，发现脑-肠互动功能失调能导致胃肠运动功能紊乱和内脏敏感性增高。脑-肠互动机制中负责 CNS、ENS 和胃肠道效应细胞之间神经传递的物质称为脑肠肽。脑肠肽由胃肠道内分泌细胞分泌，主要存在于 CNS、ENS 和胃肠道内分泌细胞中，是具有激素和神经递质双重功能的小分子多肽类，是认知、情感中

枢与神经内分泌、ENS、免疫系统相联系的双向通路的分子基础^[4]。其中，NPY、5-HT、CGRP 等脑肠肽已被证实在 IBS 发病中的起着重要作用，已成为现代医学界研究的热点。

心理应激可促使小肠与结肠局部释放的 5-HT 增加，在调节胃肠动力和内脏敏感性方面起着重要的作用，故 5-HT 被认为是“脑-肠轴”的重要递质^[5-6]。NPY 能引起血管收缩，其含量与应激反应强度有关。对于胃肠道而言，其主要参与调节胃肠的分泌与吸收，通过抑制肠道液体、电解质的分泌与

平滑肌收缩,从而抑制肠液、胰液的分泌及胃肠道运动^[7]。CGRP 是目前公认的与伤害性信息传导有关的神经营活性物质,作为调节介质和神经递质,CGRP 在痛觉的调制过程中有着一定的作用,CGRP 与 SP(Substance P, SP)协同作用于脊髓的背根神经节传入神经元以便疼痛信号的传递^[8]。

导师孙建华教授在其多年的临床经验基础上,提出心神失调是 IBS 发病的关键因素,肝郁脾虚是 IBS 发病的病理基础,病位在肠腑,与心、脑、肝、脾密切相关,总结出调神健脾针刺法^[9]。选穴原则为调神健脾,与传统取穴方案不同^[10],选取了百会、印堂、太冲为主穴,配以足三里、三阴交、天枢、上巨虚。百会属督脉,位居头之巅顶,为百脉聚会之处,督脉是人体诸阳经脉之总汇,对整个经脉系统有统帅作用,历代医家素有“病变在脑,首取督脉”之说。百会又名“巅上”“五会”。《灵枢·经脉》:“肝足厥阴之经……上出额,与督脉会于巅。”^[11]故“五会”是手足三阳与督脉、肝经之会。肝为刚脏,其气易逆易亢,故针巅顶之百会穴可以平肝潜阳、疏肝理气。印堂亦属督脉,有活络疏风、镇静安神的作用。太冲为肝经原穴,是肝之经气留止之处,另一方面肝经与督脉会于巅,因此,太冲具有疏肝解郁、平肝潜阳之功效。《针灸大成》曰:“太冲,主大便难,便血,小便淋。”^[12]配合足三里、三阴交、天枢、上巨虚,诸穴合用,共奏宁心安神、疏肝健脾、理气通腑之功效。

本研究发现 IBS-C 患者血浆 5-HT、NPY 和 CGRP 含量较健康志愿者显著增高,除便秘外,伴有不同程度的腹痛与腹部不适等症状,大部分患者还表现出精神紧张、情绪焦虑等精神状态,这与上述研究的观点一致。患者通过 4 周的针刺治疗,临床症状得到显著改善,优于西药组,与我们前期研究结果一致。血浆中 5-HT、NPY 和 CGRP 含量均显著下降,其中对于 CGRP 的调节优于西药组。总而言之,调神健脾针刺法治疗 IBS-C 疗效显著,而其机制可能是通过调节血浆中异常升高的脑肠肽水平从而促进胃肠道运动,改善腹部不适,缓解焦虑情绪。

参考文献:

- [1] 胡品津.从脑-肠互动的高度认识肠易激综合征[J].中华消化杂志,2003,23(5):261-262.
Hu PJ. From the height of brain-gut interaction to understand irritable bowel syndrome[J]. Chin J Dig, 2003, 23(5): 261-262.
- [2] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组.肠易激综合征诊断和治疗的共识意见[J].中华消化杂志,2008,28(1):38-40.

- Gastrointestinal Dynamics Group, Gastroenterology Branch of Chinese Medical Association. Consensus on the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome[J]. Chin J Dig, 2008, 28(1):38-40.
- [3] 中药新药临床指导研究原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:139-143.
Guidance Principal of Clinical Study on Traditional Chinese Medicine[M]. Beijing: Chinese medical science and technology press, 2002:139-143.
- [4] Okumura T. Brain-gut interaction in the pathophysiology of IBS [J]. Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi, 2014, 111(7):1334-1344.
- [5] 詹丽杏,许国铭,李兆申,等.肠易激综合征患者活动期和缓解期血浆 5-HT、5-HIAA 的变化[J].第二军医大学学报,2003,24(2):152-154.
Zhan LX, Xu GM, Li ZS, et al. Plasma 5-HT, 5-HIAA changes in patients with irritable bowel syndrome at active stage and remission stage[J]. Acad J Second Mil Med Univ, 2003, 24(2): 152-154.
- [6] 杨倩,邱贝,马赞,等.便秘型肠易激综合征大鼠肠组织中 5-HT 的实验研究[J].中医临床研究,2014,30(30):35-37.
Yang Q, Qiu B, Ma Y, et al. Experimental study of 5-HT in intestinal tissues of rats with constipation predominant irritable bowel syndrome[J]. Clin J Chin Med, 2014, 30(30): 35-37.
- [7] Husum H, Van Kammen D, Termeer E, et al. Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in flinders sensitive line 'depressed' rats and upregulates NPY, galanin, and CRH-LI in the hypothalamus; implications for mood-stabilizing and weight loss-inducing effects [J]. Neuropsychopharmacology, 2003, 28(7): 1292-1299.
- [8] 王巍峰,杨云生,孙刚,等.肠易激综合征大鼠模型脊髓后角神经递质表达的改变[J].胃肠病学和肝病杂志,2006,15(4):405-408.
Wang WF, Yang YS, Sun G, et al. Expressions of several neurotransmitters on the posterior horn of spinal cord in the rat model of irritable bowel syndrome [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2006, 15(4): 405-408.
- [9] 裴丽霞,孙建华,夏晨,等.针灸治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证临床研究[J].南京中医药大学学报,2012,28(1):27-29.
Pei LX, Sun JH, Xia C, et al. Clinical evaluation of acupuncture in treating IBS-D belonging to liver depression and spleen deficiency syndrome[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2012, 28(1): 27-29.
- [10] 邱学梅,陈少宗.针灸治疗肠易激综合征的取穴组方规律与经验分析[J].针灸临床杂志,2013,29(5):48-50.
Qiu XM, Chen SZ. Analysis of acupoints selection and formula rules of irritable bowel syndrome treated by acupuncture and moxibustion[J]. J Clin Acupunct Moxib, 2013, 29(5): 48-50.
- [11] 灵枢经[M].北京:人民卫生出版社,1963:123.
Classic of Miraculous Pivot[M]. Beijing: People's medical publishing house, 1963:123.
- [12] 杨继渊.针灸大成[M].北京:中国中医药出版社,2011:272.
Yang JZ. Compendium of Acupuncture and Moxibustion[M]. Beijing: Chinese press of traditional Chinese medicine, 2011: 272.

(编辑:周建英)