

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.04.006

基于脑肠互动探讨通腑泻热法治疗中风的机制

李建香¹, 过伟峰^{2*}, 傅淑平², 袁梦果², 刘云芳², 顾恒²

(1. 南京中医药大学第三附属医院, 江苏省南京市秦淮区金陵路 1 号, 210001; 2. 南京中医药大学)

[摘要] 通腑泻热是治疗中风的重要法则, 但其治疗机制仍未明确。结合近期脑肠相关研究结果, 从脑肠互动、脑-肠轴、脑肠肽、肠道菌群角度对通腑泻热法治疗中风的机制进行探讨。提出脑-肠轴为阐明通腑泻热法治疗中风的机制奠定了基础, 脑肠肽是研究通腑泻热法治疗中风的物质基础, 而肠道菌群则是治疗的重要靶点。认为机体通过脑-肠轴调节脑肠功能, 形成脑肠互动, 脑肠肽、肠道菌群在其中发挥重要作用, 可为脑肠相关疾病的防治研究提供新思路。

[关键词] 中风; 通腑泻热法; 脑肠互动; 脑-肠轴; 脑肠肽; 肠道菌群

中风起病急骤, 病情变化迅速, 可导致一系列神经功能缺损事件的发生, 是致残率和致死率极高的疾病^[1]。通腑泻热是中医药治疗中风的重要法则之一, 可以开窍醒脑、减轻脑损害。现代医学研究发现, 通腑泻热法一方面可以调节胃肠道功能, 促进肠管蠕动, 清除氨类、吲哚类等有害物质, 预防和减轻应激性溃疡; 另一方面可以调整血管通透性, 降低颅内压, 减轻脑水肿, 促进血肿吸收, 抑制缺血区炎性反应, 改善神经功能^[2-3]。近年来脑-肠轴的发现为研究通腑泻热法治疗中风等脑病的作用机制奠定了重要基础, 从脑肠互动研究通腑泻热法治疗中风的作用机制受到广泛关注^[3-5]。本文基于脑肠互动理论, 以脑肠肽、肠道菌群为切入点, 探讨通腑泻热法治疗中风的机制。

1 脑肠互动是研究通腑泻热法治疗中风的理论基础

“脑肠同病”是中风急性期的重要特征, 中风病情严重程度与腑实便秘相关是中西医学的共识。系统评价结果显示, 卒中后便秘的发生率高达 48%, 脑出血后便秘发生率甚至达到 66%^[6], 中、重度卒中发病 12 周内便秘的存在则强烈提示预后不

良^[7]。中风发生后阳明热盛, 热与糟粕充斥肠道, 结而不通, 见腹胀、大便秘结。其现代医学机制为中枢神经受损, 植物神经紊乱, 肠道菌群失调, 胃肠蠕动抑制, 分泌液减少, 肠道缺水导致便秘。

基于“六腑以通为用”确立的通腑泻热法是治疗中风的常用法则之一, 目前已具有成熟的理论体系和广泛的实践基础。脑与肠密切相关, 二者生理上相互依赖, 病理上相互影响。脑居巅顶, 内聚精微, 藏而不泻; 肠居下焦, 传化糟粕, 泻而不藏。中风后脑髓受损, 脑主神明失职, 大肠传化不利而致便秘, 体内糟粕蓄积, 浊气不降而上逆, 浊气上逆, 损伤脑髓, 则形成恶性循环。从现代解剖学角度看, 脑居颅内, 与脊髓相连, 通过椎管、椎间孔与腹腔相互影响, 大便不通引起肠蠕动下降, 腹腔压力升高, 传导至颅, 影响脑功能; 大便传导障碍, 毒素不能及时排出, 血液有害物质蓄积, 破坏脑内环境稳定, 加重脑功能障碍。

通腑泻热法治疗中风的立意有三: 一是通腑泻下, 通降阳明, 直折肝阳暴逆; 二是上病下取, 引导血热下行, 缓解“血菀”; 三是泻下祛瘀, 推陈致新, 使暴涨之风火痰瘀有其出路。泻下瘀热, 增强胃肠蠕动, 釜底抽薪, 促邪外出, 以此达到“上病下取”“脑病治肠”的目的。

2 脑-肠轴是研究通腑泻热法治疗中风的重要桥梁

胃肠神经病学研究已证实, 胃肠道与中枢神经

基金项目: 国家自然科学基金(81704017); 江苏省科技项目(BK201515170); 江苏省南京市 2016 年度科技发展规划(201605034); 江苏省南京市医学科技发展项目(ZKX15038); “十三五”南京市卫生青年人才培养工程(QRX17186)

* 通讯作者: gwfwfg2003@sina.com

系统通过脑-肠轴相互关联, 脑-肠轴作为脑肠互动的枢纽, 是临床从脑治肠及从肠调节脑功能的基础^[8]。

中枢神经系统和胃肠道通过神经-内分泌网络联系起来, 形成脑-肠轴; 机体通过脑-肠轴之间的双向环路进行脑、肠功能调节, 形成脑肠互动。脑-肠轴由中枢神经系统 (CNS)、自主神经系统 (ANS) 和肠神经系统 (ENS) 等组成, 各系统功能相互协调, 包括下行和上行两条通路。从脑到肠的下行通路: CNS 接收信息, 整合后由神经-内分泌网络传到 ENS 或直接作用于胃肠道平滑肌细胞, 改变胃肠动力, 激活肠黏膜免疫, 影响肠屏障功能, 从肠到脑的上行通路: ENS 通过神经、免疫、内分泌等通路将信息从胃肠道传递至脑, 细胞因子、胃肠激素等经血液循环至丘脑, 穿过血脑屏障, 传递免疫、内分泌信号; ENS、迷走神经传入纤维传递至孤束核、弓状核和丘脑^[9]。

脑-肠轴把脑内分泌系统、肠神经平滑肌系统及免疫系统有机联系在一起, 中枢神经系统通过影响胃肠激素的分泌及免疫功能影响胃肠功能; 胃肠功能的异常又可通过胃肠与神经系统的共有激素与免疫系统影响神经系统。由脑-肠轴介导的信号在中枢和外周间的传递, 是联系中枢神经系统疾病与外周的重要途径^[10]。通腑泻热作为治疗中风的常用法则提示脑与肠之间存在密不可分的交互调控关系。中风后脑-肠轴联系通路紊乱, 通腑泻热法可以通过调控脑-肠轴, 调节脑肠互动, 发挥治疗中风的作用。脑-肠轴联系中枢神经系统和胃肠道, 为研究通腑泻热法治疗中风的作用机制奠定了重要基础。

3 脑肠肽是研究通腑泻热法治疗中风的物质基础

脑-肠轴各部分之间通过神经递质或肽类激素相互联系, 维持机体神经-内分泌网络和内环境的平衡和稳定^[11]。脑肠肽的分泌与分布是脑肠互动的主要表现形式, 双重分布于胃肠道和脑组织, 具有神经递质和激素作用^[12], 参与多种神经系统疾病的病理过程, 是脑-肠轴研究的物质基础。

研究表明, 中风病患者脑肠肽水平变化可导致胃肠排空延迟, 引起一系列胃肠道症状, 急性期出现的腑实证候可能与脑肠肽水平变化有关^[13]。目前发现, 胆囊收缩素 (CCK)、胃动素 (MTL)、胃泌素 (GAS) 与中风急性期腑实证密切相关^[14]。CCK 是一种典型的脑肠肽, 以神经递质形式调节

脑肠互动, 脑内 CCK 直接作用于孤束核内的胃肠神经元, 在延髓水平调节胃肠功能; 肠道 CCK 作用于迷走传入神经元, 刺激中枢神经, 引起神经活动改变。CCK 在中风腑实证形成过程中起重要作用, 通腑法作用机理可能通过调节体内 CCK 水平而实现^[15]。MTL 和 GAS 主要分布于胃肠黏膜和中枢神经下丘脑、垂体、小脑, 可以抑制胃排空, 增强肠道运动。脑卒中后脑损伤或颅内压增高, 组织缺血缺氧, 胃肠蠕动减少, 反馈性引起 MTL 和 GAS 分泌; 全脑血流降低或者血肿刺激促使神经细胞异常分泌, 在血脑屏障破坏时释放入血, 血浆 MTL 和 GAS 水平明显升高^[13-14]。已有研究证实, 缺血性中风和出血性中风急性期痰热腑实证患者空腹血浆 MTL 水平较其他证型显著升高^[16-18], 究其原因可能在于中风病引起 MTL 释放增多, 胃运动停滞, 导致痰热腑实证, 痰热腑实证患者胃肠排空减慢, 激发神经分泌反馈调节, 机体释放更多 MTL。

中风后神经-内分泌-免疫网络紊乱可表现为脑肠肽分泌改变, 产生胃肠动力障碍, 出现腑实证候。通腑泻热法可以增强胃肠蠕动, 调节脑肠肽水平, 而脑肠肽对中枢神经系统的生理病理过程发挥重要的调控作用, 所以通腑泻热法调节脑肠肽水平变化可能是其治疗中风的重要机制之一。

4 肠道菌群是研究通腑泻热法治疗中风的重要靶点

肠道内微生物在脑肠互动关系中发挥着至关重要的作用。人体肠道内定植了数量众多、种类丰富的菌群, 肠道微生物可以影响大脑功能和宿主行为^[19]。肠道菌群与脑卒中紧密相关, 大部分卒中危险因素以肠道菌群为媒介对机体产生不良影响^[20], 而早期添加益生菌可改善中风患者营养状况及肠道功能紊乱, 减少并发症, 增强机体免疫力^[21]。

肠道微生物通过脑-肠轴对宿主的应激、免疫和情绪等产生重要影响, 平衡的肠道菌群维持宿主健康, 而失调则可导致中枢神经系统疾病。中风后脑-肠轴功能紊乱导致肠道菌群失调, 脑组织结构变化通过推移、牵拉中线结构影响脑-肠轴上下行神经联系通路; 神经-内分泌紊乱则引起肠屏障功能障碍、肠道免疫功能低下, 导致肠道细菌易位、肠源性感染、菌群结构改变。此外, 肠道菌群失调可影响脑-肠轴功能, 加重中风病情, 其机制为肠道菌群通过神经-免疫-内分泌通路导致脑-肠轴功能

紊乱, 肠黏膜细胞之间紧密连接下降, 通透性增高, 屏障功能破坏, 大量内毒素易位进入血液, 引起病情恶化。

通腑泻热法泻下攻积、清热泻火, 药物进入胃肠道从而影响肠道微生物, 可能改变肠道菌群的组成和结构, 改善肠道内环境, 促进微生态平衡, 而肠道微生物则可以影响宿主大脑功能和行为。基于此, 通腑泻热法改善肠道菌群可能是其治疗中风的又一重要机制。

5 总结

中风患者的脑损害及其病情严重程度与腑实便秘密切相关。通腑泻热是治疗中风的重要法则, 腑气一通, 往往病情逆转, 但通腑泻热治疗中风的机制目前仍是一个有待研究的问题。我们认为, 脑-肠轴的研究进展可为破解这一问题奠定基础, 机体通过脑-肠轴调节脑肠功能, 形成脑肠互动, 脑肠肽、肠道菌群在其中可发挥重要作用。今后研究可建立中风动物模型, 通过观察排便作用、肠道菌群变化、肠道平滑肌收缩力改变等, 研究通腑泻热方药对肠道功能、脑功能的影响, 从脑肠互动、脑-肠轴角度, 探讨通腑泻热治疗中风的分子机制, 以期为脑肠相关疾病的防治研究提供新思路。

参考文献

- [1] CHEN CM, HSU HC, CHANG CH, et al. Age-based prediction of incidence of complications during inpatient stroke rehabilitation: a retrospective longitudinal cohort study [J]. BMC Geriatr, 2014, 14: 41. doi: 10.1186/1471-2318-14-41.
- [2] 李磊, 李建香, 袁园. 通腑法治疗脑出血急性期的理论和临床研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(18): 138-141.
- [3] 王永炎, 谢颖楨. 化痰通腑法治疗中风病痰热腑实证之源流及发展(四): 中风后脑肠轴改变及化痰通腑法治疗痰热腑实证的效应机理 [J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2013, 20(4): 1-4.
- [4] 吴犀翎, 黄小波, 陈文强, 等. 脑血管病急性期胃肠道系统与脑的关系探讨 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(7): 1-3.
- [5] 袁梦果, 李建香, 过伟峰. 基于脑-肠轴浅探“脑病治肠”论治中风的科学内涵 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(10): 1894-1896.
- [6] LI J, YUAN M, LIU Y, et al. Incidence of constipation in stroke patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2017, 96(25): e7225.
- [7] SU Y, ZHANG X, ZENG J, et al. New-onset constipation at acute stage after first stroke: incidence, risk factors, and impact on the stroke outcome [J]. Stroke, 2009, 40(4): 1304-1309.
- [8] SMITH PA. The tantalizing links between gut microbes and the brain [J]. Nature, 2015, 526(7573): 312-314.
- [9] WEAVER KR, SHERWIN LB, WALITT B, et al. Neuroimaging the brain-gut axis in patients with irritable bowel syndrome [J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2016, 7(2): 320-333.
- [10] 康安, 郑啸, 文红梅, 等. 炎症信号在脑-肠轴中的传递及药物干预机制研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(12): 1407-1412.
- [11] 马祥雪, 王风云, 符俊杰, 等. 从脑肠互动角度探讨脾主运化的物质基础与科学内涵 [J]. 中医杂志, 2016, 57(12): 996-999.
- [12] 宋瑞平, 舒劲, 马国珍, 等. 基于脑肠互动探讨慢性萎缩性胃炎的中医药治疗 [J]. 中医杂志, 2017, 58(4): 303-306.
- [13] 李学军, 高燕洁, 孟繁兴, 等. 脑卒中急性期脑肠肽变化的研究 [J]. 吉林中医药, 2012, 32(11): 1113-1115.
- [14] 王韶轩. 脑肠肽与消化及神经系统基础与临床 [M]. 济南: 山东大学出版社, 2010: 168.
- [15] 华荣, 黄培新, 罗翌. 脑肠肽 CCK 与中风病痰热腑实证的关系探讨 [J]. 新中医, 2001, 33(7): 5-6.
- [16] 李学军, 高燕洁, 陈志刚, 等. 中风急性期患者血浆脑肠肽变化与中医证型相关性研究 [J]. 中国中医急症, 2012, 21(9): 1407-1408.
- [17] 王双玲, 孟繁兴, 陈志刚, 等. 缺血性中风病急性期胃动素变化的研究 [J]. 中国民间疗法, 2013, 21(3): 60-61.
- [18] 苏毅强, 陆晖, 顾国龙, 等. 血浆胃动素与急性出血性中风痰热腑实证关系的研究 [J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(3): 18-19.
- [19] MAYER EA, TILLISCH K, GUPTA A. Gut/brain axis and the microbiota [J]. J Clin Invest, 2015, 125(3): 926-938.
- [20] 刘萍, 罗本燕. 肠道微生态与中枢神经系统疾病的相关性 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42(4): 251-254.
- [21] KARLSSON FH, FAK F, NOOKAEW I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome [J]. Nat Commun, 2012, 3: 1245. doi: 10.1038/ncomms2266.

- 社, 1978: 94.
- [6] 庄丽萍, 廖钰. 肝阳虚证临床辨治探析 [J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(7): 53-54.
- [7] 王秀, 冯学功. 浅谈阳虚失眠证治 [J]. 河北中医, 2014, 36(5): 692-693.
- [8] 杜磊. 温阳安神法治疗阳虚失眠症的疗效评价及作用机理研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.
- [9] 叶天士. 临证指南医案 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 268.
- [10] 郑钦安. 郑钦安医书阐释 [M]. 唐步祺, 阐释. 成都: 巴蜀书社, 2006: 77.
- [11] 招尊华. 祝味菊医案经验集 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2007: 198.
- [12] 朱良春. 章次公医案 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1980: 231-232.
- [13] 黄春华, 周雯, 杨小波. 杨志敏教授从阳虚论治失眠经验介绍 [J]. 新中医, 2012, 44(3): 156-157.
- [14] 张良梅, 王长松. 王长松教授温阳潜降法治疗虚寒型失眠 [J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(2): 14-16.
- [15] 王平. 中医元气论 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2010: 60-61.
- [16] 龙清华, 王平. 王平教授以温补元阳法论治老年性失眠 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2016, 3(1): 32-34.
- [17] 温博, 曾升平. 曾升平主任医师治疗阳虚型失眠经验 [J]. 云南中医中药杂志, 2012, 33(3): 1-2.
- [18] 孙纪峰, 张艳, 夏淋霞, 等. 温阳安神法治疗阳虚失眠的临床疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(2): 195-196.
- [19] 张祥麟, 张文秀. 真武汤加味治疗阳虚不寐 30 例临床观察 [J]. 陕西中医学院学报, 1998, 21(1): 18-19.
- [20] 贾波. 温补镇摄法治疗肾阳虚型失眠症临床观察 [J]. 北京中医药, 2011, 30(9): 690-691.
- [21] 周天梅, 万海同, 张卫华. 扶阳法治疗老年顽固性失眠体会 [J]. 中医杂志, 2012, 53(12): 1060-1061.
- [22] 李琦玮, 刘莉, 赵宁. 阳虚失眠病机探讨 [J]. 云南中医学院学报, 2012, 35(5): 32-33.

Cause, Pathogenesis and Treatment of Insomnia of Yang Deficiency Pattern

YANG Fan¹, LIU Guohua², ZU Na¹, YANG Ronglu¹, YANG Chengzhi³

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Hunan University of Chinese Medicine; 3. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Insomnia is a common disease. Most TCM physicians treat it based on Yang excess and Yin deficiency. However, in clinic, Yang deficiency insomnia patients are not uncommon. By analyzing the relation between Yang-qi and insomnia, the authors put forward that the main pathogenesis leading to Yang deficiency insomnia is Yang deficiency of heart, spleen and kidney. Thus the treatment is starting with warmly invigorating heart, spleen and kidney Yang, or assisting suppressing hyperactive Yang with heavy prescription, or adding herbs of benefiting Qi, tranquillization, dissipating phlegm and regulating Qi. It might provide reference for treating Yang deficiency insomnia.

Keywords insomnia; Yang deficiency; Yang-qi; warm Yang

(收稿日期: 2017-08-07; 修回日期: 2017-10-15)

[编辑: 崔京艳]

(上接第 294 页)

Mechanism of Dredging Intestines to Dispel Heat Method in Treating Stroke Based on Brain-intestine Interaction

LI Jianxiang¹, GUO Weifeng², FU Shuping², YUAN Mengguo², LIU Yunfang², GU Heng²

(1. The Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210001; 2. Nanjing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Dredging intestines to dispel heat is an important principle in treating stroke, while the therapeutic mechanism is not clear. Combined with recent research results related with brain and intestine, the authors explore the mechanism of dredging intestines to dispel heat method in treating stroke from the aspects of brain-intestine interaction, brain-intestine axis, and brain-gut peptide and intestinal flora. The authors put forward that brain-intestine axis lays the foundation for explaining the mechanism of dredging intestines to dispel heat method in treating stroke. Brain-gut peptide is the material basis in researching dredging intestines to dispel heat method in treating stroke, while intestinal flora is the important target of therapy. The authors hold that body regulates brain-intestine function by brain-intestine axis and brain-intestine interaction. In this process, brain-gut peptide and intestinal flora play an important role, which may provide new idea for researches of prevention and treatment of brain-intestine related diseases.

Keywords stroke; catharsis and purging heat method; brain-intestine interaction; brain-intestine axis; brain-gut peptide; intestinal flora

(收稿日期: 2017-09-03; 修回日期: 2017-10-15)

[编辑: 崔京艳]