基于 5 – 羟色胺信号系统探讨针灸治疗术后胃肠功能紊乱的机制*

张敬苑[1]，兰　益[1]，袁秀丽[2△]

（1. 成都中医药大学，四川 成都 610075；2. 绵阳市中医医院，四川 绵阳 621000）

摘要： 术后胃肠功能紊乱（Postoperative gastrointestinal dysfunction，PGID）是全身麻醉手术后最为常见的并发症，临床证实针刺治疗本病效果显著，但起效机制尚不明确。5 – 羟色胺（5 – hydroxytryptamine，5 – HT）是参与调节胃肠道运动及其分泌功能的重要物质。研究表明 5 – HT 信号系统在术后胃肠功能紊乱的发病机制中起着关键作用。笔者基于 5 – 羟色胺信号系统探讨针刺治疗术后胃肠功能紊乱的机制。

关键词： 术后胃肠功能紊乱；5 – HT 信号系统；起效机制

中图分类号： R714. 255　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1007 – 2349（2019）12 – 0081 – 03

DOI:10.16254/j.cnki.53-1120/r.2019.12.028

术后胃肠功能紊乱（Postoperative gastrointestinal dysfunction，PGID）是全身麻醉手术后最为常见的并发症，腹部手术后更为常见，有研究表明，腹部术后 24h 胃肠功能紊乱的发生率可高达 10% – 30%[1]。其临床表现主要为术后腹胀、腹痛、恶心呕吐、肛门排气排便时间延长等上述单一或复合的症状[2-4]，严重者甚至会导致肠粘连、肠梗阻、术后感染等并发症[5-6]，加重患者病情，延长住院时间，增加医疗费用。目前术后胃肠功能紊乱病因及发病机制尚无统一定论，5 – 羟色胺是一种多功能信号分子，具有神经递质、旁分泌因子、内分泌激素、生长因子的功能，在胃肠动力、肠神经再生、粘膜生长修复等方面有重要作用，与术后胃肠功能紊乱的发病机制有关。

1　术后胃肠功能紊乱概念与发病机制

术后胃肠功能紊乱是腹部手术后常见的并发症，目前其定义国内外尚无统一定论，国外多以术后肠梗阻概之。国外共识[7]认为术后肠梗阻是由于非机械原因导致的外科手术后胃肠动力的暂时抑制，腹胀和腹痛是最主要的临床症状。有学者认为术后胃肠功能紊乱根据临床表现不同，可分为三种类型[8]，即急性胃扩张、术后肠梗阻、术后恶心呕吐。其中住院手术病人术后恶心呕吐[9]的发生率高达 20% ～37%，腹腔镜手术、胃肠道手术、妇产科手术等更易导致本病发生。术后胃肠功能紊乱的病因及发病机制尚处于研究阶段。已有研究表明体液超负荷、外源性阿片类药物、神经内分泌功能障碍、胃肠道舒张和炎症是术后胃肠功能紊乱的关键发病机制[10]。全麻腹部外科手术后导致肠运动失协调、手术期间和手术后立即发生神经活动的损害、手术后交感神经释放的儿茶酚胺抑制乙酰胆碱的释放都可能影响肠道转运[11]。而本病相关的危险因素有吸烟、术前使用抗生素、机械性肠道准备和手术方法等[12]。

* 基金项目：四川省科技计划项目重点研发项目：针刺对全麻术后胃肠功能紊乱激素水平影响的研究（2018SZ0076）

作者简介：张敬苑（1993 – ），女，在读研究生，研究方向：针灸防治脑血管疾病。

△通信作者：袁秀丽，E – mail：573859636@ qq. com

[15] 杨健，徐植灵，潘炯光，等. 辛夷挥发油的成分分析 [J]. 中国中药杂志，1998，23，（5）：295 – 298.

[16] GUO Q，FANG H，SU W. Lignans in flower buds of Magnolia biondii [J]. Chinese Traditional & Herbal Drugs，2004，35（11）：82.

[17] 高增义，周长山. 河南辛夷—望春花（Magnolia biondii Pamp.）化学成分及药理作用的研究 [J]. 河南科学院学报，1984，1（10）：37 – 38.

[18] 于宗渊，孙中矾，苏本正，等. HPLC 法测定望春花蕾中望春花黄酮醇苷 I 的含量 [J]. 中草药，2004，35（5）：574 – 575.

[19] 冯卫生，王建超，何玉环，等. 辛夷化学成分的研究 [J]. 中国药学杂志，2015，50（24）：2103 – 2106.

[20] 方洪钜，宋万志，闰雅平. 武当玉兰花蕾及其枝条挥发油的化学成分分析和比较 [J]. 药学学报，1987，22（12）：908 – 912.

[21] 徐植灵，潘炯光，赵中振. 辛夷挥发油的研究 [J]. 中国中药杂志，1989（14）5：38 – 40.

[22] 邱琴，刘廷礼，崔兆杰，等. GC – MS 法测定辛夷挥发油成分 [J]. 中药材，2001，24（4）：269 – 270.

[23] 马逾英，马羚，詹珂. 不同来源及加工方法的辛夷挥发油气相色谱 – 质谱联用分析 [J]. 四川中医，2005，23（7）：17 – 18.

[24] 张坚，孙培龙，徐双阳，等. 白玉兰精油的化学成分 [J]. 精细化工，2006，23（4）：373 – 396.

[25] 王甜甜，曹赘，蒋运斌，等. 中药辛夷研究进展 [J]. 亚太传统医药，2017，13（18）：74 – 78.

[26] Wang JP，Hsu MF，Raung SL，et a1. Anti – innammatory and analgesic effects of Magnolol [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol，1992，346（6）：707 – 712.

[27] 王永慧，叶方，张秀华. 辛夷药理作用和临床应用研究进展 [J]. 中国医药导报，2012，9（16）：12 – 14.

（收稿日期：2019 – 06 – 25）

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

2 5-HT信号系统与胃肠功能相关性

5-HT是一种多功能信号分子,在中枢和外周都有分布,人体大约90%的5-HT由肠嗜铬细胞产生存在于消化道粘膜,8%~10%位于血小板,1%~2%分布在中枢神经系统[13]。国际受体命名委员会于1994年提出根据受体的功能、结构、信号转导三方面特性分为7大类。其中与胃肠功能有关的是5-HT1、5-HT2、5-HT3、5-HT4和5-HT7受体[14]。研究发现,5-HT通过合成、释放、与受体结合以及重摄取来调节胃肠道动力及肠道细胞内分泌功能,还可能导致内脏高敏感性[15-16]。有学者指出[17]肠道受到机械、化学或神经刺激时,均可使肠嗜铬细胞释放5-HT,进而导致胆汁成分及浓度的改变、乳化作用降低、肠道内生态平衡的破坏、肠内免疫功能降低。动物实验显示,肠缺血再灌注会导致外周血浆中5-HT的短暂性增加[18]。Tsuchiya K等[19]发现通过激活小肠上皮细胞中的瞬时受体电位锚蛋白1可以增加肠血流量,促进肠道运动,而5-HT和肠嗜铬细胞可能参与这一过程。临床研究中采用腹腔注射利血平注射液法制作胃肠功能紊乱大鼠模型,检测发现造模后5-HT含量及表达明显升高[20]。

3 5-HT信号系统在针灸治疗术后胃肠功能紊乱中的作用

3.1 针刺调节5-HT1受体表达,减轻术后疼痛 5-HT1受体主要分布在突触前与突触后,通过与Gi蛋白结合,进而抑制腺苷酸环化酶,下调cAMP的生成。现已发现该类受体5种亚型[21]。其中5-HT1A受体参与疼痛反应[22]。乔丽娜等[23]研究亦证实针刺术区近部腧穴,可缓解术后急性切口疼痛,其机制与上调5-HT1A受体、5-HT2A受体的表达有关。

3.2 针刺下调5-HT2受体表达,降低内脏敏感性 5-HT2受体与Gq蛋白结合,激活磷脂酶C。现已发现该类受体3种亚型。有学者指出[24]通过降低脊髓背根神经节5-HT2A受体的表达,能减弱内脏敏感性,进而达到治疗相关胃肠病作用。陈燕等[25]发现5-HT2B受体主要分布在结肠肌间神经丛、纵肌层和黏膜层,发生肠道疾病时结肠组织中5-HT2B受体表达量升高。而电针足三里、合谷穴可降低5-HT2AR表达,进而降低内脏痛敏感性,改善胃肠动力障碍,发挥治疗效应[26]。

3.3 针刺调节5-HT3受体表达,防治术后恶心呕吐 5-HT3受体广泛分布于外周神经系统,少量分布于中枢的极后区和低位脑干等部位。其受体亚型目前仅发现1种。它参与痛反应和呕吐的发病。Maehara T等[27]认为术后肠梗阻由肠道炎症诱发,他们将三种5-HT3受体拮抗剂给予由外科操作诱导的POI小鼠模型,测量免疫组织化学、炎症介质mRNA表达、5-HT含量和肠道转运。结果显示5-HT3受体拮抗剂能减少外科腹部手术诱导的炎性CD68阳性巨噬细胞和髓过氧化物酶染色的中性粒细胞的浸润,恢复了延迟的胃肠道转运。临床诸多研究表明静脉注射或穴位注射5-HT3受体拮抗剂在预防术后恶心呕吐方面具有确切疗效[28-29]。国外一项系统评价指出中等质量的证据显示刺激内关穴防治术后恶心呕吐效果和止吐药物之间没有差异[30]。由此推测针刺起效机制与抑制5-HT3受体过度表达有关。

3.4 针刺上调5-HT4受体表达,促进胃肠动力 5-HT4受体主要分布于嗅结节、伏核、纹状体等,受体与Gs蛋白偶连,被激活后可以促进cAMP的生成,导致K+通道的关闭及神经元的兴奋。目前已发现4种剪接变异体。5-HT4受体可引起胃肠道平滑肌收缩,心率加快。已有研究证实5-HT4受体激动剂可以改善结肠动力,可能参与结肠痉挛发生的病理生理基础[31]。动物实验表明5-HT4受体激动剂可以促进小鼠肠运动、增强大鼠离体小肠平滑肌收缩、影响大鼠离体心脏心功能及心律[32]。杨玲等[33]通过动物实验发现电针能够抑制5-HT在便秘型肠易激综合征大鼠肠道的异常表达,增加5-HT4R表达。

3.5 艾灸下调5-HT7受体,增强胃肠道转运动力 5-HT7受体是G蛋白偶联受体,在下丘脑、海马、丘脑、边缘区、视交叉上核等处皆有分布,目前已发现3种剪接变异体。动物实验发现[34-35],便秘型大鼠结肠组织中AchE的表达降低,5-HT7R的表达升高,5-HT受体调节大鼠结肠平滑肌松弛及结肠移行性复合运动的发生,推测5-HT7受体表达增高可能会导致肠道运动紊乱。刘未艾等[36]研究显示隔药饼灸可通过下调结肠组织中5-HT7受体的表达,促进胃肠道转运动力,改善感觉异常,从而达到治疗胃肠病目的。

4 结语

术后胃肠功能紊乱是当前外科亟待解决的难题,但本病病因及发病机制尚不完全明确,术后胃肠道的生理病理变化也处于探索研究阶段。现有研究已证实针灸在减轻术后疼痛、促进胃肠动力、防治术后恶心呕吐等方面有显著疗效,其机制与调节5-HT信号系统中5-HT1受体、5-HT2受体、5-HT3受体、5-HT4受体及5-HT7受体的表达密切相关。相信基于5-HT信号系统进一步深入研究,将为临床预防及治疗术后胃肠功能紊乱提供新的思路和理论依据,有利于促进患者术后快速康复,减轻社会经济负担。

参考文献:

[1] Venara A,Neunlist M,Slim K,et al. Postoperative ileus: Pathophysiology,incidence,and prevention [J]. Journal of Visceral Surgery,2016,153(6):439-446.

[2] Mythen MG. Postoperative gastrointestinal tract dysfunction: an overview of causes and management strategies [J]. Cleve Clin J Med,2009,76 Suppl 4: S66-S71.

[3] Vather R,Trivedi S,Bissett I. Defining postoperative ileus: results of a systematic review and global survey [J]. Journal of Gastrointest Surg,

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2013,17(5):962 - 972.

[4] van Bree SH,Bemelman WA,Hollmann Mw,et al. Identification of clinical outcome measures for recoveryof gastrointestinal motility in-postoperltiveileus [J]. AnnSurg,2014,259(4):708 - 714.

[5] Kronberg U,Kiran R P,Soliman M S,et al. A characterization of factors determining postoperative ileus after laparoscopic colectomy enables the generation of a novel predictive scoreJ [J]. Annals of Surgery,2011,253(1):78 - 81.

[6] Chae H D,Kwak M A. Kim I H. Effect of Acupuncture on Reducing Duration of Postoperative lleus After Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer: A Pilot Study Using Sitz Marker [J]. Journal of Iternative & Com Medicine,2016,22(6):465 - 472.

[7] Gero D,Olivier Gié,Martin Hübner,et al. Postoperative ileus: in search of an international consensus on definition,diagnosis,and treatment [J]. Langenbecks Arch Surg,2017,402(1):1 - 10.

[8] 奚晓华,杨刚. 腹部手术后胃肠功能障碍的现代概念 [J]. 吉林医学,2013,34(1):127 - 130.

[9] 吴新民,罗爱伦,田玉科,等. 术后恶心呕吐防治专家意见(2012) [J]. 临床麻醉学杂志,2012,28(4):413 - 416. PHamPHam.

[10] Bragg D,El - Sharkawy A M,Psaltis E,et al. Postoperative ileus: Recent developments in pathophysiology and management [J]. Clinical Nutrition,2015,34(3):367 - 376.

[11] Vather R,O'Grady G,Bissett I P,et al. Postoperative ileus: mechanisms and future directions for research [J]. Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology,2014,41(5):358 - 370.

[12] Murphy M M,Tevis S E,Kennedy G D. Independent risk factors for prolonged postoperative ileus development [J]. Journal of Surgical Research,2016,201(2):279 - 285.

[13] Kato S,Matsuda N,Matsumoto K,et al. Dual role of serotonin in the pathogenesis of indomethacin - induced small intestinal ulceration: Pro - ulcerogenic action via 5 - HT3 receptors and anti - ulcerogenic action via 5 - HT4 receptors [J]. Pharmacological Research,2012,66(3):226 - 234.

[14] 王宏,唐方. 5 - 羟色胺及其受体对胃肠功能影响以及临床用药的研究进展 [J]. 天津医科大学学报,2008,14(4):581 - 584.

[15] 周应初,周鹤俊,刘斌. 5 - HT 在肠易激综合征发病机制中的研究现状 [J]. 胃肠病学,2011,20(7):445 - 447.

[16] Lawal A,Kern M,Sidhu H,et al. Novel evidence for hypersensitivity of visceral sensory neural circuitry in irritable bowel syndrome patients [J]. Gastroenterology,2006,130(1):26 - 33.

[17] 孙海山. 胆囊切除术后肠粘膜组织中 5 - HT 变化的实验研究 [D]. 河北医科大学,2012.

[18] Teramoto Y,Urano T,Nagai N,et al. Plasma levels of 5 - HT and 5 - HIAA increased after intestinal ischemia - reperfusion in rats [J]. Jpn J Physiol. 1998;48:333 - 339.

[19] Tsuchiya K,Kubota K,Ohbuchi K,et al. Transient receptor potential ankyrin 1 agonists improve intestinal transit in a murine model of postoperative ileus. [J]. Neurogastroenterol Motil,2016,28(12).

[20] 王晓燕,王世军,吴富东. 电针足三里穴对胃肠功能紊乱大鼠 5 - HT 的影响 [J]. 针灸临床杂志,2012,28(9):51 - 53.

[21] 孙凤艳. 医学神经生物学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社,2008:145 - 147.

[22] 王威,徐静,万燕杰. CCI 大鼠延髓头端腹内侧核 5 - HT1A 受体参与疼痛 - 抑郁共病的可能机制 [J]. 中国疼痛医学杂志,2017,23(4):256 - 263.

[23] 乔丽娜,王俊英,陈淑萍,等. 电针"扶突"穴对颈部切口痛大鼠脊髓痛敏物质 P 物质及镇痛物质 5 - 羟色胺 1A 受体等表达的影响 [J]. 针刺研究,2010,35(2):91 - 98.

[24] 李莉,丛军,张正利,等. 肠吉泰对 IBS 内脏高敏感大鼠背根神经节 5 - HT2AR、5 - HT7R 和 TRPV1 表达的影响 [J]. 上海中医药杂志,2016,50(6):80 - 84.

[25] 陈燕,李正阳,杨焱,等. 5 - HT2B 受体在不同亚型肠易激综合征模型大鼠发病中的作用 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2012,32(5):609 - 615.

[26] 吴艳英,任晓暄,郭孟玮,等. 电针足三里、合谷穴对 IBS 模型大鼠肠道痛敏及动力异常治疗效应的比较研究 [J]. 北京中医药大学学报,2017,40(6):514 - 521.

[27] Maehara T,Matsumoto K,Horiguchi K,et al. Therapeutic action of 5 - HT3 receptor antagonists targeting peritoneal macrophages in post - operative ileus [J]. British Journal of Pharmacology,2015,172(4):1136 - 1147.

[28] 陈樱,刘克玄,肖颖,等. 三种 5 - HT3 受体拮抗剂对妇科病人术后恶心呕吐的影响 [J]. 中山大学学报(医学科学版),2004(S1):251 - 253.

[29] 贺必梅. 5 - HT3 受体拮抗剂穴位注射对术后恶心呕吐预防作用的随机对照研究 [A]. 《中国医院药学杂志》编辑部、武汉医药卫生学会联合办公室. 2016 年《中国医院药学杂志》学术年会论文集 [C]. 2016:2.

[30] Lee A,Chan SK,Fan LT. Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting. [J]. Cochrane Database of Systematic Reviews,2015,2(11):CD003281.

[31] 王博. 5 - HT4 与 5 - HT7 受体在慢传输型便秘患者乙状结肠中的表达及意义 [D]. 河北医科大学,2017.

[32] 李晓丽,许言午,吴博威. 3 种 5 - HT4 受体激动剂对胃肠道动力与心功能影响的实验研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(22):2827 - 2829.

[33] 杨玲,施征,王晓梅,等. 电针对便秘型肠易激综合征大鼠结肠组织 5 - HT、5 - HT4 受体的调节作用 [J]. 上海针灸杂志,2014,33(3):266 - 269.

[34] 樊俊阳. 枳术丸对 STC 模型小鼠结肠组织 AchE、5 - HT7R 及水通道蛋白表达的影响 [D]. 湖南中医药大学,2015.

[35] 邹百仓,董蕾,李红,等. 5 - HT7 受体对肠道运动的调节作用 [J]. 西安交通大学学报(医学版),2013,34(1):34 - 37.

[36] 刘未艾,康乐蔷薇,岳增辉,等. 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠 5 - HT7 和转运体的影响 [J]. 时珍国医国药,2017,28(3):737 - 739.

(收稿日期:2019 - 07 - 08)

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net