

电刺激治疗肠易激综合征的研究进展

覃晓日^{1,2} 综述,孙晓宁² 审校

(1. 南华大学,湖南 衡阳 421001;2. 海南省人民医院消化内科)

摘要: 肠易激综合征是一类常见的肠道功能紊乱性疾病,目前尚无特效的治疗方法。其发病机制复杂,与心理、内脏高敏感性、肠道异常活动等因素有关。近年来的研究发现,电刺激在调节肠道高敏性及肠道节律方面起着重要作用,有利于缓解患者的腹痛、腹胀症状,恢复排便习惯。本文就电刺激治疗肠易激综合征的作用机制及临床应用研究成果作一综述。

关键词: 电刺激; 肠易激综合征; 机制

中图分类号: R574.6 **文献标识码:** A

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一组持续或间歇发作,以腹痛、腹胀、排便习惯或大便性状改变为临床表现,而缺乏胃肠道结构和生化异常的肠道功能紊乱性疾病。精神、饮食、寒冷等因素均可诱使其复发或加重,根据主要症状分为3型:腹泻型、便秘型、腹泻便秘交替型。随着社会竞争压力的增加和生活节奏的加快,IBS发病率逐渐增多,已占消化科门诊的1/3以上^[1]。IBS患者除了胃肠道不适症状,常伴有精神心理异常,多表现为焦虑或抑郁等心理障碍以及自主神经功能失调,可以说IBS是生理—心理—社会疾病的典型代表^[2]。目前临床尚无治疗IBS的特效药物和方法,主要以对症处理居多,近年电刺激治疗IBS取得了一定的疗效,为临床治疗IBS开辟了一个新的思路和方法,本文对电刺激治疗IBS的进展进行综述。

常规治疗IBS的药物有解痉剂、导泻剂、止泻剂,用于缓解IBS患者腹痛、便秘、腹泻等临床症状,但停药后症状容易复发。目前较为新颖的药物包括抗菌药物、微生态制剂、新型选择性氯离子通道激活剂、抗抑郁药及中医药等^[3],尽管新的IBS药物不断投入临床,患者也在治疗过程中获益,但部分药物因为严重副反应而被限制使用。电刺激是目前比较新颖的一种治疗IBS的方法,主要包含经皮穴位电刺

激(transcutaneous electrical acupoint stimulation, TEAS)、脊髓电刺激(spinal cord electrical stimulation, SCS)、骶神经电刺激(sacral nerve stimulation, SNS)、结肠电刺激(colonic electrical stimulation, CES)等,除电针穴位刺激在临床运用较为广泛外,其余电刺激方法临床运用较少,多停留在动物实验阶段,是未来研究的新方向。

1 经皮穴位电刺激

1.1 经皮穴位电刺激的应用

近三十年来,经皮穴位电刺激(TEAS)因其无创、安全、方便的优点正日益被医生和患者所接受。它是将针和电流两种刺激相结合,运用不同脉冲频率及强度的电流(接近人体生物电的微量电流)刺激特定穴位,缓解IBS患者消化道症状的治疗方法^[4]。陈跃华等^[5]研究发现经皮穴位电刺激以及益生菌合用黛力新这两种治疗方法对伴有焦虑或抑郁的腹泻型IBS患者均有效,且电针比两药合用的远期疗效更为稳定和持久。李熠萌等^[6]临床运用肠吉泰联合经皮电刺激能有效治疗轻、中、重度腹泻型IBS肝气乘脾证患者,能有效缓解肠道症状、改善大便性状及频率、提高患者生活质量、改善肝气乘脾证候,具有良好的安全性和依从性,且肠吉泰联合电针刺激能有效减少IBS的复发。将70例腹泻型IBS患者随机分为针刺组和西药组^[7],经过4周的治疗,针灸在舒肝健脾方面的疗效优于西药匹维溴铵,能使患者腹痛、排便异常和胃肠不适等症状得到明显改善。临床最常用于治疗肠易激综合征的穴位有足

收稿日期:2014-07-02

基金项目:海南省重点科技计划项目(SQ2013ZDXM0385)。

作者简介:覃晓日,硕士研究生,研究方向:功能性胃肠病, E-mail: jyxiaori@163.com. 通讯作者孙晓宁,博士,教授,硕士生导师,研究方向:消化道肿瘤和功能性胃肠病, E-mail: xnsun-0108@163.com.

三里、上巨虚、天枢、中脘、气海等。

1.2 电针穴位刺激的机制

肠易激综合征的神经生物学机制在很大程度上仍未开发,内脏高敏感性和脑肠轴中枢性疼痛的感知失调可能是其重要病理机制^[8]。电针刺激被认为是抑制了上行感觉通路诸如脊髓背角和丘脑等,以及下行疼痛机制如阿片类、肾上腺素类等血清素能通路^[4]。

脊髓背角神经元异常高的兴奋性^[9]可能是 IBS 模型大鼠内脏高敏感性的一个重要原因,电针治疗可以通过抑制脊髓背角神经元的兴奋性缓解 IBS 大鼠慢性内脏痛觉过敏。文献^[10]发现,急性束缚应激能导致大鼠神经元 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体 NR1 亚基的表达,当每隔一天重复电刺激足三里和上巨虚两处穴位,会使 IBS 大鼠痛阈压(pain threshold Pressure, PTP)显著增加($P < 0.01$)、腹部撤回反射(Abdominal withdrawal reflex, AWR)显著减少($P < 0.05$)、NR1 阳性神经元的数目下降(免疫组化法显示),电针缓解 IBS 慢性内脏痛觉过敏的效果可能是通过抑制神经元的机能亢进、下调 IBS 模型大鼠高表达 NR1 的方式来完成。也有研究认为电针介导了 IBS 大鼠 NMDA 受体在脊髓水平的磷酸化,增加了 IBS 大鼠的痛阈值,但对正常大鼠的痛阈值没有影响,也不影响 NR1 在腰骶部脊髓的表达^[10]。

电针在某种程度上诱导产生了 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体、儿茶酚胺或肾上腺素能受体相关的拮抗剂^[4],进而减弱神经介导的肠道运动与分泌活动,消除肠道过敏,提高内脏痛阈,达到改善肠道运动功能状态和内脏高敏感性的作用。有研究报道,将 16 例腹泻型 IBS 患者实施电针治疗(选取中脘、天枢、气海等穴,针刺后加电刺激,4 周为一个疗程),结果显示结肠黏膜 5-HT、5-HT 受体表达降低^[11]。刺激足三里同样能够降低 5-HT 受体水平而达到改善 IBS 大鼠模型内脏高敏感性的作用^[12]。不过也有研究将 EA 刺激 IBS 大鼠的天枢和上巨虚两个穴位后(20 min,每日 1 次,连续 7 天),用酶联免疫吸附试验定量测定结肠组织中的 5-HT、5-HT 受体,结果显示电针可以增加内脏高敏感性大鼠的疼痛阈值、降低 5-HT 浓度,但对 5-HT 受体浓度没有影响^[13]。这种差别可能与电刺激的穴位选择有关。

结肠黏膜肥大细胞(mast cell, MC)的异常增殖

和活化,P 物质(Substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)等神经肽的异常分泌及这些神经肽受体的异常增殖和活化,同样是 IBS 发病的机制之一,而电针治疗能够抑制这一系列的表达^[14]。电刺激 IBS 大鼠双侧足三里、上巨虚穴位(2/50 Hz, 15 min 每天 1 次,7 天 1 个疗程)^[8]能够显著降低结肠黏膜 MC 数量;下调促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)在下丘脑中的表达;抑制 SP、P 物质受体在结肠的表达,并且提高了 IBS 大鼠的内脏感觉阈值。

IBS 模型大鼠内脏高敏感性的增加,与肠系膜微循环障碍同样有着一定的关系。研究显示电针天枢、足三里治疗后,可是肠道微血管扩张,血流加快,微循环障碍得到改善,疼痛阈值显著增高^[15]。

2 脊髓电刺激

2.1 脊髓电刺激的应用

脊髓电刺激(SCS)是指将刺激电极放置在椎管硬膜外腔后部,通过电流刺激后角感觉神经元及脊髓后柱的传导束,达到治疗疾病的一种方法^[16]。SCS 现主要应用于缓解脊柱手术后疼痛综合征、神经源性疼痛综合征等,也可用于胃肠功能运动、代谢紊乱等方面的治疗。Mekhail 等^[17]回顾性总结了 707 例接受 SCS 的慢性疼痛患者,因止痛效果较好而继续实行刺激治疗的人数占 75%。文献^[18]报告了 1 例便秘型肠易激综合征患者,经过 8 年的药物保守治疗没有取得理想效果,使用脊髓刺激(SCS)后 1 年,腹痛等消化道症状及排便习惯得到明显改善。有实验将固定参数(50 Hz, 0.2 ms, 幅度 90% 运动阈值, 30 min/天)的电刺激施加到 IBS 大鼠上颈椎(C1~C2)的背柱及上腰椎(L2~L3)同侧脊髓节段,1 个月后测得 IBS 大鼠内脏敏感性显著降低,证明了这两个位点的电刺激对肠易激综合征和其他结肠疾病有潜在的治疗作用^[19],SCS 不但影响了脊髓神经对躯体感觉输入,同样也调节了脊髓神经元对伤害性刺激的反应。

2.2 脊髓电刺激的机制

SCS 治疗疼痛性疾病的机制尚不明确。现有的机制包括:①闸门理论学说,即通过电刺激,阻断疼痛信号通过脊髓传递到大脑皮质,达到止痛目的。②抑制脊髓灰质背角神经元的过度兴奋,有研究表明 SCS 缓解疼痛是通过 A-B 纤维实现。③改变疼

痛调节递质的水平,包含灰质后角中 P 物质、5-羟色胺、去甲肾上腺素、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)等^[20]。④通过激活背根的传入纤维从而引起外周降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)释放, CGRP 能引起血管舒张从而缓解缺血性疼痛。

3 骶神经电刺激

骶神经电刺激(SNS)是通过电脉冲刺激骶神经根,调节大脑和骶神经间的传导紊乱,使神经的抑制和兴奋作用重新达到平衡,从而达到治疗疾病的目的^[16]。目前在临床上主要用于改善脊髓损伤患者大便失禁的症状及膀胱功能障碍等。SNS 治疗肠易激综合征的案例较少,其作用机制尚待进一步研究。有研究报道一名通过罗马Ⅲ标准判定为腹泻型 IBS 的 27 岁男性运用 SNS 后取得了良好的疗效^[21]。文献^[22]将 6 名(5 女 1 男)腹泻型 IBS 患者的生活质量和疾病特异性症状在经皮骶神经刺激前后对比进行评价,统计的 IBS 症状方面:腹痛、腹胀、腹泻症状较治疗前显著减少($P=0.02$ 、 $P=0.01$ 、 $P=0.03$);生活质量方面:日常活动困扰、情绪困扰、饮食习惯改变、乏力的情况明显减少($P=0.02$ 、 $P=0.02$ 、 $P=0.02$ 、 $P=0.007$),证明了临时骶神经刺激能够显著减少腹泻型肠易激症状和提高生活质量。

4 结肠电刺激

4.1 结肠电刺激的应用

结肠电刺激(CES)是在肠道包埋电极后,将电极通过导线与脉冲发生器(埋置在体外或体内)连接,发送脉冲信号,调节肠道功能。该方法没有改变肠道的解剖结构,风险小、并发症少。根据电极植入位置的不同可分为^[23]:①黏膜电极:通过内镜或导管将电极置于结肠黏膜表面,该方法无需手术、损伤小,但不方便长期使用。②浆膜电极^[24]:通过手术将电极埋置在结肠浆膜面,一般到达肌层,不会穿透黏膜层,该电极可以长期放置。根据电刺激的参数不同可分为^[24]:①长波宽电刺激:脉冲宽度以 ms 为单位,一般采用 10 ms 以上的波宽;②短波宽电刺激:脉冲宽度 1 ms 以下的刺激,也有学者把 5 ms 以下的波宽也归为短波刺激;③串脉冲电刺激:由重复的短脉冲串组成,频率在 5 ~ 100 Hz 之间的高频短

脉冲间断发放(数秒开/数秒关)。结肠电刺激可以产生肠慢波,诱导结肠收缩,促进结肠传输^[25],目前主要用于慢性传输型便秘、假性肠梗阻等的治疗。而对于肠易激综合征的治疗主要是缓解患者的腹痛、腹胀症状,对便秘型 IBS 较为适用。Shafik 等^[26]在 19 例 IBS 患者的乙状结肠黏膜植入 3 个心脏起搏电极(1 个用于电流刺激起搏,另 2 个用于记录乙状结肠电活动),予恒定的电流刺激(起搏参数:波宽 150 ms、波幅 6 mA、频率为 25% 基底结肠波的振幅),电刺激结束后测得慢波变量和结肠压力都有所降低,而对比 8 名健康志愿者的结肠慢波未产生影响。也有实验在 9 例 IBS 患者的降结肠与乙状结肠交界处的黏膜放置 1 对电极,给予同样参数的电刺激,每日刺激 2 ~ 3 次,6 个月后发现 7 例患者腹痛、腹胀症状消失,排便习惯恢复正常^[27]。

4.2 结肠电刺激的机制

结肠电刺激在 IBS 中的作用主要是纠正了紊乱的肠节律,降低结肠压力,使结肠慢波活动趋于正常化,缓解腹痛、腹胀等症状^[27]。对 IBS 患者的肌电图活动研究表明,IBS 患者乙状结肠的慢波传导速度、频率、振幅均显著高于健康志愿者^[26],现习惯将肠易激综合征肌电特征称为“快速性心律失常的模式”,纠正这种异常电波是消除 IBS 症状的关键,另一方面 IBS 患者的乙状结肠压力也较正常人要高,而结肠电刺激同样证明存在降低结肠压力的作用。现在比较流行的观点是短波宽串脉冲结肠电刺激可促进大鼠结肠传输,长波宽长时程脉冲结肠电刺激不能促进结肠传输^[28],这也是在治疗 IBS 中选择电刺激参数时需要考虑的。

IBS 的病因是多方面的,其发病机制也尚待完善,电刺激治疗 IBS 可能是多种神经体液通路相互作用的结果,尽管现在仍有许多机理没有阐述清楚,但随着不断的研究,电刺激技术会更加成熟,治疗效果会愈加明显。

参考文献:

- [1] 胡莹. 肠易激综合征的流行病学研究进展 [J]. 安徽医学, 2010, 31(5): 547-549.
- [2] 白殿卿, 孙晓宁, 安钰, 等. 大鼠肠易激综合征模型的建立及其评价 [J]. 中国实验动物学报, 2009, 17(5): 377-379.
- [3] 初晨, 王巧民. 肠易激综合征治疗进展 [J]. 安徽医学, 2013, 34(7): 1053-1055.
- [4] Zhou YY, Wanner NJ, Xiao Y, et al. Electroacupuncture

- alleviates stress-induced visceral hypersensitivity through an opioid system in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(48):7201-7211.
- [5] 陈跃华,陈兴奎,尹小君,等.电针与益生菌合用黛力新对腹泻型肠易激综合征的疗效比较研究[J].*中国中西医结合杂志*,2012,32(5):594-598.
- [6] 李熠萌,林江,蔡淦,等.肠吉泰联合经皮穴位电刺激法治治疗腹泻型肠易激综合征的随机、双盲、安慰剂对照研究[J].*中国中西医结合消化杂志*,2014,22(1):1-4.
- [7] Li H,Pei LX,Zhou JL. Comparative observation on therapeutic effects between acupuncture and western medication for diarrheapredominant irritable bowel syndrome [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*,2012,32(8):679-682.
- [8] Ma XP,Tan LY,Yang Y,et al. Effect of electro-acupuncture on substance P,its receptor and corticotropin -releasing hormone in rats with irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastroenterol*,2009,15(41):5211-5217.
- [9] Qi DB,Li WM. Effects of electroacupuncture on expression of c-fos protein and N-methyl-D -aspartate receptor 1 in the rostral ventromedial medulla of rats with chronic visceral hyperalgesia [J]. *JCIM*,2012,10(4):416-423.
- [10] Tian SL,Wang XY,Ding GH. Repeated electro-acupuncture attenuates chronic visceral hypersensitivity and spinal cord NMDA receptor phosphorylation in a rat irritable bowel syndromemodel [J]. *Life Sci*,2008,83(9-10):356-363.
- [11] 陈跃华,陈兴奎,尹小君,等.电针对腹泻型肠易激综合征患者结肠黏膜 5-HT、5-HT3R 表达的影响[J].*中华中医药学刊*,2012,30(6):1242-1245.
- [12] Chu D,Cheng PI,Xiong H,et al. Electroacupuncture at ST-36 relieves visceral hypersensitivity and decreases 5-HT(3) receptor level in the colon in chronic visceral hypersensitivity rats [J]. *Int J Colorectal Dis*,2010,26(5):569-574.
- [13] Liu HR,Wang XM,Zhou EH,et al. Acupuncture at both ST25 and ST37 improves the pain threshold of chronic visceral hypersensitivity rats [J]. *Neurochem Res*,2009,34(11):1914-1918.
- [14] Wu HG,Jiang B,Zhou EH,et al. Regulatory mechanism of electroacupuncture in irritable bowel syndrome: preventing MC activation and decreasing SP VIP secretion [J]. *Digest Dis Sci*,2008,53(6):1644-1651.
- [15] 杨磊,李滢,赵雅芳,等.电针不同穴位对肠易激综合征模型大鼠内脏敏感性 & 肠系膜微循环的影响[J].*微循环学杂志*,2011,21(4):4-6.
- [16] 王亮,冯珍.神经电刺激的临床应用及机制研究进展[J].*中国康复医学杂志*,2013,28(8):775-778.
- [17] Mekhail NA,Mathews M,Nageeb F,et al. Retrospective review of 707 cases of spinal cord stimulation: indications and complications [J]. *Pain Pract*,2011,11(2):148-153.
- [18] Rana MV,Knezevic NN. Tripolar spinal cord stimulation for the treatment of abdominal pain associated with Irritable bowel syndrome [J]. *Neuromodulation*,2013,16(1):73-77.
- [19] Qin C,Lehew RT,Khan KA,et al. Spinal cord stimulation modulates intraspinal colorectal visceroreceptive transmission in rats [J]. *J Neurosci Res*,2007,58(1):58-66.
- [20] 刘永,周洪语.脊髓电刺激治疗慢性顽固性疼痛的机制研究进展[J].*中国神经精神疾病杂志*,2012,38(7):443-445.
- [21] Duelund-jakobsen,Lundby LL,Fassov J,et al. Retroperitoneal air after percutaneous nerve evaluation for irritable bowel syndrome [J]. *Int J Colorectal Dis*,2011,26(9):1225-1226.
- [22] Lundby L,Krogh K,Buntzen S,et al. Temporary sacral nerve stimulation for treatment of irritable bowel syndrome:a pilot study [J]. *Dis Colon Rectum*,2008,51(7):1074-1078.
- [23] 郭晓娟,姚树坤.结肠电刺激的研究进展[J].*世界华人消化杂志*,2014,22(6):795-800.
- [24] Vaucher J,Cerantola Y. Electrical colonic stimulation reduces mean transit time in a porcine model[J]. *Neurogastroenterol Motil*,2010;22:88-92.
- [25] Martellucci J,Valeri A. Colonic electrical stimulation for the treatment of slow-transit constipation: a preliminary pilot study [J]. *Surg Endosc*,2014,28(2):691-697.
- [26] Shafik A,Shafik AA,Ahmed I,et al. Treatment of irritable bowel syndrome with colonic pacing: evaluation of pacing parameters required for correction of the “tachyarrhythmia” of the IBS [J]. *Hepatogastroenterology*,2004,51(60):1708-1712.
- [27] Shafik A,El-Sibai O,Shafik AA,et al. Colonic pacing in the treatment of patients with irritable bowel syndrome: technique and results [J]. *Front Biosci*,2003,8:b1-b5.
- [28] 李文波,刘诗,钱伟,等.串脉冲和长脉冲结肠电刺激对大鼠结肠传输的影响[J].*中华医学杂志*,2006,86(47):3370-3372.

(此文编辑:朱雯霞)