

针刺治疗轻微型肝性脑病的肠-肝-脑轴作用机制研究进展*

付晓曼¹ 周 锋^{2△}

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

中图分类号: R747.9 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2024)11-2052-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.11.044

【摘要】 轻微型肝性脑病(MHE)是肝性脑病的一种亚型,以认知损伤为主要特征。基于现代“肠-肝-脑轴”理念,本文概述了近年来MHE的发病机理、肠-肝-脑轴在MHE中的作用,从多个视角探讨了针刺通过调节肠道菌群、抑制炎症与氧化应激、增进脑部葡萄糖代谢和突触反应能力以及降低神经自噬和细胞凋亡等机制如何影响MHE的认知功能障碍。目前针对针刺通过肠-肝-脑轴治疗MHE的作用研究甚少,本文为MHE的临床预防和治疗提供了新的治疗策略和理论支撑,为进一步的实验研究和临床实践提供理论基础。

【关键词】 轻微型肝性脑病 认知障碍 肠肝脑轴 针刺 综述

轻微型肝性脑病(MHE)表现为神经认知功能障碍,在肝硬化患者中流行比例高达80%,其特征是一种特殊的、复杂的认知功能障碍,这种认知功能紊乱与睡眠障碍和整体智力损失无关^[1]。多数MHE患者的临床症状较为隐匿,缺少典型肝性脑病的特征性表现,如行为和性格的改变、睡眠障碍、扑翼样震颤、认知损害及昏迷等。这类患者通常只有轻微的认知功能下降和神经生理学的异常^[2],MHE因难以诊断而常被忽视,未能及时获得有效治疗,将严重影响患者的日常生活质量,同时也为社会和患者家庭带来了巨大的负担^[3]。尽管目前研究显示乳果糖、L-鸟氨酸-门冬氨酸(LOLA)、利福昔明以及某些微生物制剂能够对MHE有所改善,但是安全且有效的新型临床药物仍在研发中,针对MHE的认知损伤的药物疗法依然较少^[4]。针刺作为一种非药物疗法,绿色安全、操作简单,特定穴位还可以改善认知障碍^[5]。

肠-肝-脑轴是胃肠道(GI)、肝脏及中枢神经系统(CNS)之间的一个复杂通信网络,是基于分子机制涉及神经、内分泌和免疫系统的互动实现信息的双向流动^[6]。在这个过程中,胃肠道微生物群(GM)扮演了关键的角色,对信息的传递起到至关重要的作用。针刺作为传统中医治疗方法之一,展现出其在防治MHE认知障碍方面的潜在疗效。本综述旨在通过探讨基于

肠-肝-脑轴的作用机制,为针刺在MHE认知障碍防治上提供理论支撑。

1 MHE的发病机制

MHE的发病机理复杂多样,目前主要理论有氨中毒学说、血浆氨基酸失衡学说、假性神经递质学说以及 γ -氨基丁酸(GABA)学说等,其中,氨中毒学说被广泛认为是核心机制,但其具体的神经毒理作用机制仍未得到充分解释。传统观点认为氨通过血液进入大脑,可引起氧化应激和能量代谢损伤,影响星形胶质细胞和脑能量代谢,导致认知障碍^[7]。近年来的研究进展表明^[8],MHE的发生是多种因素交互作用的综合体现。例如,肠道微生物群的失调可能通过增加氨的吸收,加重了中枢神经系统的毒性负担。慢性炎症状态可能通过影响神经递质平衡和脑代谢,进一步加剧认知障碍。同时,神经递质的变化,特别是GABA系统的异常激活,神经信号传导的失衡,从而影响认知功能。血浆氨基酸的失衡代谢异常也可能影响大脑功能,导致MHE。因此,MHE的发病机制被认为是多因素如肠道微生物失调、慢性炎症、神经递质变化和代谢异常交互作用,形成过程复杂。未来的研究需要进一步探索这些相互作用机制,以发展更为有效的预防和治疗策略。

2 肠-肝-脑轴与MHE

肠道屏障是肠腔内容物、门静脉血液与肝脏之间的重要分界,当肠道屏障受损时,大量细菌代谢产物如氨、神经递质、短链脂肪酸和胆汁酸等传递到肝脏,最终产生如三甲氧化胺等有害物质,引起肝损

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873387,82074552); 国家中医药创新骨干人才项目(国中医药人教函[2019]128号); 陕西中医药大学科技创新人才体系建设计划项目(2023-CXTD-02)

△通信作者

伤^[9]。此外,大脑的胶质细胞释放促炎因子,损伤脑血管内皮细胞及破坏血脑屏障。这一过程与来自肠道的氨共同作用,加剧神经炎症和脑组织水肿,进而影响大脑功能^[10]。因此,肠道菌群、肝脏、神经系统和免疫系统之间必须建立一个复杂的互动系统,即肠-肝-脑轴,以维持身体内的平衡^[11]。肠道微生物在影响记忆、学习、焦虑、神经发育及神经退行性疾病等方面发挥潜在作用^[12]。进一步研究^[13]发现,肠道微生物失衡可能导致肠道屏障和血脑屏障的通透性增加,从而促使源于肠道的内毒素和代谢产物在中枢神经系统中积累,引发炎症微环境,而神经炎症参与调节认知功能。

MHE是肝性脑病的一种亚型,当肝功能受损时,体内毒素如氨无法被正常代谢和清除,这些毒素穿过血脑屏障,导致认知障碍、注意力不集中等症状^[14]。研究显示^[15],肝溶性环氧化物水解酶(sEH)活性随年龄增长而上升,它能双向调节脑淀粉样蛋白 β (A β)负担、tau蛋白病变和认知缺陷,并调节血浆中14,15-环氧二十碳三烯酸(14,15-EET)水平,这种物质能快速穿过血脑屏障,通过多种途径调节脑A β 代谢,显示出肝脏对MHE认知功能障碍具有重要影响。下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)作为神经内分泌轴之一,它负责调控垂体中促肾上腺皮质激素(ACTH)、糖皮质激素(GC)等的合成、分泌和释放,这些激素水平与情绪和认知功能紧密相连^[16]。胆碱能系统对认知功能具有重要影响,尤其在MHE的病理生理中起关键作用^[17]。这些发现凸显了HPA轴和胆碱能系统在调节MHE患者认知功能中的重要作用,提供了对MHE影响机制进一步认识的可能途径。

3 针刺与MHE

3.1 针刺抑制炎症和氧化应激 在肝硬化等肝脏疾病中,肝细胞损伤导致大量促炎因子,包括细胞因子和炎症介质的释放,触发全身炎症反应。这些炎症因子在MHE的发生、进展及预后中发挥着关键角色。炎症因子能通过血脑屏障影响大脑,细胞依赖无氧糖酵解产生的能量和乳酸积累导致酸性细胞环境,从而干扰认知功能^[18]。一项荟萃分析表明针刺能够降低炎症因子的生成并具有抗氧化应激作用,从而有助于神经细胞的保护^[19]。NADPH氧化酶是一种存在于海马的神经元酶,在记忆形成中扮演重要角色。王雪蕊等^[20]研究证实针刺通过调节NADPH氧化酶介导的反应,发挥神经保护作用。此外,电针通过抑制TNF- α 、核转录因子- κ B(NF- κ B)的释放,能减轻神经炎症和额叶皮层神经元凋亡,减少认知损害^[21]。因此,针刺通过抑制炎症和氧化应激,对于缓解由炎症损伤和活性氧种(ROS)增加引起的MHE具有潜在的治疗作

用,肠-肝-脑轴作为一个信息交流的双向通路,针刺可通过干预肝脏的炎症和氧化应激来调节脑部的认知损伤。

3.2 针刺增强突触应答能力 HPA轴功能障碍与认知功能损伤存在直接的相关性,肠道微生物作用于HPA轴也可能导致认知损伤^[22]。营养因子不仅是大脑活动的基本要素,促进神经生长,还调节中枢神经系统的可塑性,起到神经保护的作用。针刺可以通过增强突触可塑性和调节神经递质的产生来展现其神经调节机制^[23]。有研究^[24]发现电针刺激风池穴能促进轴突生长和突触后的修复及重建,调节突触的可塑性,进一步提升MCAO大鼠学习记忆能力。朱世杰等^[25]通过采用改良的四血管阻断法构建的血管性痴呆(VD)大鼠模型研究显示,电针结合智三针刺激可显著增加海马CA1区突触前后膜表面的酪氨酸蛋白激酶受体B2及配体B3的表达,正向调节突触功能可塑性,使树突棘的形成增加并促进其功能成熟,减少VD大鼠的学习和记忆功能损伤。针刺通过调节HPA轴功能、改善肠道微生物平衡以及提升中枢神经系统的可塑性和突触应答能力以改善认知损伤,为MHE的治疗提供了一个潜在的有效途径。

3.3 针刺减少神经自噬和凋亡 针刺作为一种神经保护的治疗方式,通过减少神经自噬和细胞凋亡等多种机制发挥作用,在MHE及相关的神经疾病如脑缺血中,针刺有显著的治疗潜力。电针治疗能有效抑制大鼠脑缺血再灌注后海马CA1区的NF- κ B p65和炎症因子IL-1 β 、IL-6的表达,从而改善学习记忆功能^[26]。研究表明^[27],针刺能够抑制ASK1-JNK/p38通路的激活来减少海马的氧化应激和神经元凋亡损伤,进而减少认知功能的损伤。研究发现针刺治疗MCAO模型大鼠,能够通过调节内质网应激来抑制自噬,对脑缺血再灌注损伤有神经保护的作用,这归因于针刺能够抑制内质网应激介导的自噬和细胞凋亡^[28]。一项研究提出针刺能够改善脑缺血/再灌注损伤大鼠的神经功能缺损,减少脑梗死面积,并通过上调miR-34c-5p表达促进海马神经元的自噬和抗细胞凋亡^[29]。这些发现表明针刺在减轻MHE及其病理生理相关疾病中神经自噬和凋亡方面有潜在疗效。

3.4 针刺调节肠道菌群和增强葡萄糖代谢 肠道微生物群被视为“第二大脑”,肠道菌群失衡增加肠道通透性及全身炎症,通过神经、免疫、内分泌和代谢途径影响认知功能^[30]。有研究显示^[31],电针能够上调肠道有益微生物群,减少BBB和肠屏障功能障碍来抑制小鼠海马炎症,改善术后认知功能障碍。在MHE的发病机制中,肠道微生物群的调节与脑糖代谢的改善尤为重要。脑糖代谢障碍的一系列级联反应可能导致神经元变性和认知功能障碍^[32]。电针通过增强AD模型小

鼠葡萄糖代谢和抑制Tau蛋白的异常磷酸化来保护认知,作用机制可能是激活了AKT/GSK3 β 通路;它还可以调节葡萄糖代谢和减少炎症介导的 β -淀粉样蛋白沉积,从而防止了AD小鼠模型的认知能力下降^[33-34]。上述研究结果一致表明,针刺能够通过调整肠道微生物组成及促进葡萄糖代谢来缓解认知障碍。因此,针刺具有影响肠道微生物群改善MHE认知损伤的作用。

4 讨论与展望

MHE表现为认知功能的持续受损,归于“呆病”“痴呆”范畴。中医学认为认知障碍的病位在脑,与心、肝、脾、肾关系密切,其病机是髓减脑消,神机失用,为本虚标实之证,证候特征以脾肾亏虚为本,痰和瘀为实邪^[33]。西医认为,MHE发病机制复杂,尚未完全阐明,亦无诊断的金标准,且MHE易发展为OHE及其他肝硬化门静脉高压症并发症,使患者的生活质量下降,甚至会增加跌倒发生率和死亡率^[34]。综合全文所述,基于肠-肝-脑轴的作用机制,针刺在防治MHE中显示出潜在的治疗效果。针刺干预肠-肝-脑轴通过调控肠道微生态、抑制神经炎症与氧化应激、增加脑葡萄糖代谢及减少神经自噬与凋亡,从而达到早发现、早治疗的目的,能减缓疾病发展进程,提高生存质量。

多项动物实验从多角度表明针刺在防治MHE上的可行性,相关机制得到验证,发挥了整体调节作用,但临床应用很少,与MHE诊断标准缺乏统一性、缺乏稳定的生物标志物有关,应该加强其病理生理机制研究,并通过基础研究寻找并验证特异性高、灵敏度强的生物标志物,用于MHE的早期诊断。MHE在疾病发生发展过程中表现显著的个体差异,针刺能根据患者的特定病症及体质,灵活地选取腧穴及疗法,达到个体化的目的,但对个体化方案研究不足,与研究样本、规模、单一学科研究等有关。故未来通过多中心临床试验、深入的机制研究、规范化方案的制定等,以期全面揭示针刺防治MHE的科学依据,为改善MHE的临床疗效提供新的思路。

参 考 文 献

- BAJAJJS DUARTE-ROJOA D, XIE JJ, et al. Minimal hepatic encephalopathy and mild cognitive impairment worsen quality of Life in elderly patients with cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(13): 3008-3016.
- RATHI S, CHOPRA M, CHOUDURI G, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: a Cross-Sectional, clinicoepidemiological, multicenter, nationwide study in India: the PREDICT study[J]. J Clin Exp Hepatol, 2019, 9(4): 476-483.
- WIBAWA IDN, MARIADI IK, SHALIM CP, et al. Efficacy of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Exp Hepatol, 2023, 9(2): 146-153.
- WANG MW, MA WJ, WANG Y, et al. Comparison of the effects of probiotics, rifaximin, and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy and gut microbiota[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1091167.
- 李杰,王渊,王强,等. 浅析“嗅三针”疗法治疗痴呆的理论基础[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(3): 128-129.
- TRAPECAR M, WOGRAM E, SVOBODA D, et al. Human physiometric model integrating microphysiological systems of the gut, liver, and brain for studies of neurodegenerative diseases[J]. Sci Adv, 2021, 7(5): 1707.
- KRONSTEN VT, SHAWCROSS DL. Hepatic encephalopathy and depression in chronic liver disease: is the common Link systemic inflammation[J]. Anal Biochem, 2022, 636: 114437.
- 覃秀容,陈月桥,石清兰,等. 轻微肝性脑病的中西医研究进展[J]. 中医药导报, 2020, 26(12): 152-156.
- ANDREA M, FRANCESCA C, PIERO A, et al. Gut : liver : brain axis: the microbial challenge in the hepatic encephalopathy[J]. Food & function, 2018, 9(3): 1373-1388.
- MATTHEW F, PRASHANTH R, DONG-QI L, et al. Proton pump inhibitors increase the severity of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients[J]. World Journal of Hepatology, 2019, 11(6): 522-530.
- BRESCIA P, RESCIGNO M. The gut vascular barrier: a new player in the gut-liver-brain axis[J]. Trends Mol Med, 2021, 27(9): 844-855.
- MARGOLIS KG, CRYAN JF, MAYER EA. The Microbiota-Gut-Brain axis: from motility to mood[J]. Gastroenterology, 2021, 160(5): 1486-1501.
- BAIRAMIAN D, SHA S, ROLHION N, et al. Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2022, 17(1): 19.
- 雷超,刘志华. 肠道菌群对轻度认知障碍的影响及作用机制研究进展[J]. 广西医学, 2023, 45(9): 1089-1092, 1114.
- WU Y, DONG JH, DAI YF, et al. Hepatic soluble epoxide hydrolase activity regulates cerebral A β metabolism and the pathogenesis of Alzheimer's disease in mice[J]. Neuron, 2023, 111(18): 2847-2862.
- LIGHTMAN SL, BIRNIE MT, CONWAY-CAMPBELL BL. Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease[J]. Endocr Rev, 2020, 41(3): 3.
- RODRIGUEZ-HERNANDEZ MA, ALEMANY I, OLOFSSON JK, et al. Degeneration of the cholinergic system in individuals with subjective cognitive decline: A systematic review[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2024, 157: 105534.
- 张广发,蔡颖莹,林龙,等. 基于PI3K/AKT/mTOR信号通路探讨大黄煎剂对轻微型肝性脑病大鼠脑组织炎症损伤的保护机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(2): 312-318.
- LI GY, SHI YL, ZHANG L, et al. Efficacy of acupuncture in animal models of vascular dementia: A systematic review and network meta-analysis[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 952181.

- [20] 王雪蕊,郭玉红,徐霄龙,等. 针刺对高血压大鼠延髓头端腹外侧区氧化应激水平影响的研究[J]. 世界中医药, 2021,16(1):77-81.
- [21] 黄渤皓,赵永烈,孙治琪,等. 电针“百会”“肾俞”对淀粉样前体蛋白/早老蛋白1转基因小鼠认知功能和神经炎症的影响[J]. 世界中医药, 2023,18(4):468-472.
- [22] LV JP, CHEN L, ZHU NP, et al. Beta amyloid-induced time-dependent learning and memory impairment: involvement of HPA axis dysfunction [J]. Metab Brain Dis, 2020, 35 (8) : 1385-1394.
- [23] TANG YS, SHAO SJ, GUO Y, et al. Electroacupuncture mitigates hippocampal cognitive impairments by reducing BACE1 deposition and activating PKA in APP/PS1 double transgenic mice [J]. Neural Plast, 2019, 2019:2823679.
- [24] HAN Q, WANG F. Electroacupuncture at GB20 improves cognitive ability and synaptic plasticity via the CaM-CaMKII-CREB signaling pathway following cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Acupunct Med, 2024, 42(1): 23-31.
- [25] 朱世杰,李树泉,唐中生,等. 智三针电针改善血管性痴呆大鼠认知功能及机制[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(23): 5775-5778.
- [26] 彭洪卫,林如辉,邵丽,等. 电针对MCAO大鼠海马CA1区NF- κ B p65表达及学习记忆功能的影响[J]. 中国中医急症, 2023, 32(3): 404-408.
- [27] ZHU W, WANG XR, DU SQ, et al. Anti-oxidative and anti-apoptotic effects of acupuncture: role of thioredoxin-1 in the hippocampus of vascular dementia rats [J]. Neuroscience, 2018, 379: 281-291.
- [28] SUN XW, LIU H, SUN ZR, et al. Acupuncture protects against cerebral ischemia-reperfusion injury via suppressing endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy and apoptosis [J]. Mol Med, 2020, 26(1): 105.
- [29] LU XY, HE HL, LÜ QY, et al. Acupuncture mediated miR-34c-5p regulates the autophagy of hippocampal neurons in rats with cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Acupuncture Research, 2022, 47(5): 415-421.
- [30] GOYAL D, ALI SA, SINGH RK. Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with emphasis on Alzheimer's disease [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, 106: 110112.
- [31] ZHU BB, ZHOU YL, ZHOU WJ, et al. Electroacupuncture modulates gut microbiota in mice: A potential target in post-operative cognitive dysfunction [J]. Anat Rec (Hoboken), 2023, 306(12): 3131-3143.
- [32] YANG T, LU ZW, WANG L, et al. Dynamic changes in brain glucose metabolism and neuronal structure in rats with heart failure [J]. Neuroscience, 2020, 424: 34-44.
- [33] 李欣宁,施圣杰,沈劫,等. 基于“肾生髓通脑”理论探析补肾方药在认知障碍中的应用[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(11): 1070-1075.
- [34] GAIRING SJ, MANGINI C, ZARANTONELLO L, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with a higher risk of overt hepatic encephalopathy and poorer survival [J]. J Intern Med, 2024, 295(3): 331-345.

(收稿日期 2024-06-24)

(上接第 2051 页)

- [29] 刘强,张军. 基于文献统计的中医扳法临床研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 918-920.
- [30] 吴山,林伟峰,林应强. 腰椎提拉旋转斜扳法与斜扳法影像学分析[J]. 中医正骨, 2003, 15(2): 7-8.
- [31] 田强,钟侨霖,郭汝松,等. 两种腰椎脊柱推拿手法推扳力的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(3): 324-326.
- [32] ZHANG RW, MO ZM, LI D, et al. Biomechanical comparison of lumbar Fixed-Point oblique pulling manipulation and traditional oblique pulling manipulation in treating lumbar intervertebral disk protrusion [J]. J Manipulative Physiol Ther, 2020, 43(5): 446-456.
- [33] 王多多,张延海,郭潘靖,等. 不同腰椎退变程度下两种腰椎推拿斜扳法作用效果的比较研究[J]. 医用生物力学, 2023, 38(1): 59-64, 76.
- [34] 林石明,徐展堂,李兆文. 腰椎定点斜扳法治疗腰椎间盘突出症50例疗效观察[J]. 中医正骨, 1997, 9(3): 35.
- [35] 张军,韩磊,王芑,等. 分步斜扳手法治疗腰椎间盘突出症的临床疗效观察[J]. 中国骨伤, 2010, 23(2): 84-86.
- [36] 张睿,李可大. 腰椎定点牵扳法治疗腰椎关节突关节紊乱症170例[J]. 中医正骨, 2015, 27(5): 68-69, 72.
- [37] 王立童,詹红生. 推拿和推拿联合定点斜扳法治疗急性腰扭伤疗效比较[J]. 中国运动医学杂志, 2011, 30(8): 745-747.
- [38] 包新任,王琦,彭林,等. 改良腰椎斜扳法治疗骶髂关节紊乱症疗效观察[J]. 中国全科医学, 2013, 16(3): 310-311.
- [39] 浦维卿. 改良腰椎斜扳法治疗骶髂关节紊乱症临床研究[J]. 中医学报, 2013, 28(11): 1768-1769.

(收稿日期 2024-05-26)