

基于脑肠互动论治失眠的研究进展

夏露轩¹ 苏晓兰²

(1. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102; 2. 中国中医科学院望京医院脾胃病科, 北京 100102)

【摘要】失眠是临床常见疾病, 其发病率逐年上升, 且存在年轻化趋势。西医学认为脑肠轴功能紊乱与失眠密切相关。中医学将失眠归为“不寐”范畴, “胃不和则卧不安”是古籍中关于胃肠与睡眠关系的重要论断, 这与西医学的脑肠轴理论不谋而合。本文从中西医角度出发, 分别论述脑肠互动与失眠的联系, 并从单药、药对、复方、针灸等方面总结失眠的中医药治疗特色, 以为失眠的诊疗思路提供借鉴和参考。

【关键词】脑肠互动; 失眠; 中医治疗; 文献综述

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2024.01.024

失眠是一种入睡困难和(或)睡眠维持困难的睡眠障碍性疾患, 对患者的心理、身体及职业健康都有较大负面影响, 已成为全球共同关注的健康问题。调查显示, 约 1/3 的成年人有失眠症状, 57% 的国人被失眠问题困扰^[1]。失眠类型中睡眠持续时间过短、早醒及入睡困难分别占 61%、52%、38%, 近 50% 患者同时表现出至少 2 个症状^[2]。目前临床治疗失眠主要有认知行为疗法(CBT)和药物干预。前者费时、疗效不稳定、患者依从性差; 后者不良反应大, 易成瘾、抗药。中医学治疗本病简便廉效, 精准诊疗, 有较大优势。“胃不和则卧不安”强调睡眠与脾胃的关系, 脑肠轴是胃肠道与大脑之间的双向调节机制, 脑肠互动中脑指心、肝、脑, 即神经系统; 肠指脾胃、大小肠, 即消化系统。基于中医整体、辨证论治理论, 结合西医学的脑肠轴, 从中西医结合角度调节脑肠互动治疗失眠理论充足, 优势显著。本文将基于脑肠互动论治失眠的研究进展综述如下。

1 中西医对脑肠互动的认识

脑肠轴连接神经系统、胃肠道系统、免疫系统和内分泌系统, 通过网状环路调控脑和胃肠道功能。脑肠互动正是基于脑肠轴的复合调控机制。中医学认识脑肠互动, 包含脑与肠、心脑与脾胃肠、心脑与肝以及脾肾脑相关。

1.1 中医学角度

《素问·逆调论篇》曰:“阳明逆, 不得从其道, 故不得卧也。下经曰: 胃不和则卧不安。此之谓也。”意指足阳明胃经经气不畅, 逆而上行, 导致不得卧或睡眠障碍, 后人多理解为睡眠障碍, 包括各类失眠。脑肠互动主要通过脏腑联系和经络循行发挥调控作用。

1.1.1 脏腑联系:脾胃运化腐熟水谷, 小肠分别浊, 大肠传导糟粕, 共同完成水谷的受纳、消化、传导和排泄过程; 中焦化源充足, 肝主疏泄, 脾升胃降, 维持气机升降运动的动态平衡, 将轻清的水谷精微上输于头, 血荣髓充, 构成神志活动的物质基础, 完成脑的生理功能^[3]。心脑共主神明, 主宰机体, 胃肠同司水谷运化, 供给精微物质。“心与小肠相表里”即为脑肠互动的潜在机理。脑通于肾, 肾精可补充脑髓; 脾肾先后天互相滋生, 共同充养脑髓。

1.1.2 经络循行:《灵枢经·经脉》曰:“小肠手太阳之脉, 从缺盆循颈上颊, 至目锐眦, 却入耳中……至目内眦, 斜络于颧。”故胃经、大肠经、小肠经均可连接脑肠。《灵枢经·经脉》曰:“膀胱足太阳之脉, 起于目内眦, 上额交巅; 其支者, 从巅至耳上角; 其直者, 从巅入络脑……络肾属膀胱。”肾通过膀胱经与督脉相连通于脑。经别、经筋、气街四海理论中也可见脑肠互动。

基金项目:国家重点研发计划资助项目(2022YFC3500503)

作者简介:夏露轩, 女, 23 岁, 硕士研究生。研究方向: 中医药防治脑病。

通信作者:苏晓兰, E-mail: suxiaolan1982@126.com

引用格式:夏露轩, 苏晓兰. 基于脑肠互动论治失眠的研究进展[J]. 北京中医药, 2024, 43(1): 103-106.

1.2 西医学角度

1980 年,在蛙皮素对胆囊收缩素调节作用的研究中首提脑肠轴的概念^[4],其以肠道菌群和脑肠肽为媒介,整合肠道和大脑信息,经由神经、内分泌、免疫等系统,调节大脑与肠道的功能,双向控制,相互作用。

1.2.1 神经通路:肠神经系统大约由 10 亿个神经元构成,被称为“第二大脑”“胃肠微脑”,可独立调节肠道功能。肠道黏膜接受内源性刺激,独立整合、处理信息,分泌神经递质发挥调控作用;或通过乙酰胆碱(Ach)受体和迷走神经建立突触,与中枢神经系统完成信息交流,接受调控。自主神经系统接受肠或中枢神经系统信号后,激活肥大细胞脱颗粒,释放胆囊收缩素、降钙素、P 物质等^[5],调节脑肠功能。中枢神经系统处理外源性刺激,整合内源性信息,由自主神经系统或 HPA 轴将指令传送至肠神经系统,或直接作用于胃肠道效应细胞,影响胃肠功能。

1.2.2 内分泌通路:脑肠肽分布在脑和胃肠道,具有激素和神经递质的双重作用,其由神经末梢细胞或胃肠细胞释放后,经血液循环运送至靶细胞与其他系统相互作用,完成脑肠互动。脑肠肽可分为兴奋性和抑制性 2 种,通过增减相应作用效果的脑肠肽分布,协调脑肠互动的各个环节。

1.2.3 免疫调节:免疫细胞和免疫因子在脑肠互动中至关重要。研究发现肠道微生物可以影响小胶质细胞的发育^[4],而小胶质细胞是中枢神经系统的免疫细胞,具有吞噬抗原、释放因子、激活反应等功能。血脑屏障和血肠屏障是免疫通路中的重要保障,若屏障受损,则物质含量改变,其表面细菌相关分子结构还会释放相关免疫活性物质,刺激产生炎症细胞因子,激活防御机制^[6]。

1.2.4 肠道菌群:据统计,肠道中细菌数量高达 100 万亿,是脑肠互动中不可忽视的一环。肠道菌群可直接或通过产生功能性代谢产物间接参与神经、内分泌、免疫的调节,作用于大脑,调节睡眠。研究表明肠道菌群与促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、皮质醇含量存在联系^[7]。双歧杆菌与脑源性神经营养因子含量、应激状态下的 HPA 轴反应呈相关性。

2 脑肠互动与失眠的关联机制

2.1 中医学认识

脾为心之子,脾胃功能正常则心神安定;脾胃运化水谷,转输为精,内藏于肾,肾阴上济于

心,抑制心阳,使心火不亢;水谷精微上奉于心,充养脑髓,神安则寐。子病及母,若胃不和,阳明经逆乱则诸阳经皆逆乱,阳不得入于阴,故不寐。肝主疏泄,脾气主升,胃气主降,脾胃相合,一升一降,相反相成;若气机升降紊乱,道路隔绝,阴不能纳阳,阳不潜于阴,则“卧不安”。反之,不寐之人忧思过度,情志不遂,肝郁气滞,横逆犯脾,中焦气机紊乱,导致“胃不和”。胃不和与卧不安二者互为因果,可造成恶性循环。

2.2 西医学认识

在脑肠互动的神经通路中,胃肠信号在肠神经系统、自主神经系统的共同调配下传入大脑发挥调控作用,如夜间进食过饱,胃肠道发出冲动,兴奋脑干网状结构和大脑皮质,导致失眠^[8]。神经递质中, γ -氨基丁酸(GABA)为抑制性,谷氨酸为兴奋性,二者形成动态平衡,调节睡眠的昼夜节律,原发性失眠患者脑内 GABA 明显低于正常水平。自主神经系统中去甲肾上腺素(NE)、Ach、下丘脑泌素等参与睡眠调节,非快速眼动睡眠时 NE 分泌减少,快速眼动睡眠时分泌增加;下丘脑泌素可以刺激觉醒的相关递质释放增加,减少睡眠;Ach 可调节睡眠觉醒机制。CRH 可启动 HPA 轴,兴奋垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素(ACTH),增加皮质醇,对 GABA 和其他内分泌环节进行调节^[9],失眠患者 CRH 比正常人体内水平高,增加外源性 CRH 可以使浅睡眠增加或者觉醒。

肠道菌群的结构、多样性失调与失眠高度相关。HUA 等^[10]研究发现,自闭症伴睡眠障碍的患儿粪便中菌群种类减少,3-羟基丁酸和褪黑素分泌减少,5-羟色胺(5-HT)分泌增加。有学者^[11]认为肠道菌群与昼夜节律、生物钟基因相关。肠道菌群特定的菌群数量、结构、功能和定植位置可以决定独特的昼夜节律,形成“微生物钟”。人体的生物钟与微生物钟协同起效,对睡眠产生影响。脑肠肽中,5-HT 可以调节人的睡眠;生长抑素增加 5-HT 的消耗从而加重失眠;褪黑素^[12]能够调节机体睡眠觉醒周期变化的生物节律,其含量降低会导致失眠。丙酸含量越多,最长夜间睡眠时间越长。

在脑肠互动的免疫机制中,白细胞介素 1(IL-1)可促进睡眠^[13],其表达与睡眠节律相一致,当 IL-1 水平升高,人体非眼球快速运动睡眠时间明显延长。肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的分泌呈昼夜规律^[14],可以调节睡眠觉醒机制。

3 中医基于脑肠互动治疗失眠的研究进展

目前, CBT、药物疗法和物理疗法是现代医学治疗失眠的主要方式。CBT 包括睡眠健康教育、放松治疗、认知治疗、刺激抑制治疗、睡眠限制治疗。由于 CBT 短期效果不显著、睡眠习惯要求繁琐, 患者多对该疗法持悲观、怀疑态度, 故依从性差。中医药治疗失眠, 基于脑肠互动可以重点调节胃肠道功能, 影响大脑的神经内分泌免疫通路, 维持肠道菌群的稳态, 从而治疗失眠, 疗效明显, 同时得到临床和实验研究支持。

3.1 古代医家治疗

《灵枢经·邪客》曰: “治之奈何……饮以半夏汤一剂, 阴阳已通, 其卧立至。” 半夏秫米汤问世最早, 流传最广, 方中半夏祛邪消痰、和胃降逆; 秫米甘凉益胃、能养营阴。二者相合, 旨在通调阴阳, 使痰清邪去、胃和寐安。《伤寒杂病论》中张仲景择大承气汤治疗阳明腑实、里热炽盛、上扰神明所致的不得眠; 择五苓散治疗水湿内停、饮邪阻隔、阳不入阴所致的不得眠; 择半夏泻心汤治疗虚实夹杂、胃肠疾病引起的夜卧不安。《医学心悟》对不寐有专论, 分析了阳明腑证导致不得眠的演变过程及相应用方, 认为“有胃不和卧不安者, 胃中胀闷疼痛, 此食积也, 保和汤主之。” 有研究^[15]指出, 历代医家治疗失眠使用药物次数前 10 位的是甘草、人参、茯苓、酸枣仁、当归、生姜、半夏、茯神、黄芪、白术。均从脾胃论治。经统计, 古人治疗失眠, 择脾、胃二经最多, 选穴上脘、隐白、下廉、阴陵泉、章门最多^[16]。

3.2 现代中医药疗法的临床运用与实验研究

3.2.1 单味中药治疗: 古人认为半夏生长于阳胜始衰、阴始长之时, 可交通阴阳, 且半夏归脾胃二经, 祛痰热, 可疗痰热扰心所致失眠。细数经方, 半夏秫米汤、瓜蒌薤白半夏汤、温胆汤、半夏茯苓汤等方中均有半夏, 所治病症均与失眠有关。现代药理学研究证明, 半夏醇提取物能够降低小鼠腹腔毛细血管的通透性^[17], 进而改变肠道屏障内分泌物质的含量。

3.2.2 药对治疗: 《医学秘旨》曰: “盖半夏得阴而生, 夏枯草得阳而长, 是阴阳配合之妙也。” 二者配伍可使阴阳相交、水火相济, 从而有效治疗失眠。杨青婷等^[18]对半夏-夏枯草药对进行网络药理学研究, 其中豆甾醇可以增加 GABA, 减少 TNF- α ; β -谷甾醇可以增加 NE、5-HT, 参与促觉

醒、唤醒机制, 调控昼夜节律。应用该药对时选择法半夏最多, 两药均常用 15 g 进行 1:1 配伍, 最大剂量为 30 g。

3.2.3 复方治疗: 罗海鸥^[8]将 117 例失眠患者随机分为治疗组 59 例 (和胃安神方) 和对照组 58 例 (酒石酸唑吡坦), 治疗 4 周。结果提示, 和胃安神方 (清半夏、生薏、陈皮、茯苓、白术、炙甘草、柴胡、黄芩、夜交藤) 可以调节 GABA、5-HT、Ach、NE、多巴胺的水平, 改善睡眠质量、延长深睡期、优化睡眠结构, 与酒石酸唑吡坦效果相当, 临床使用无明显不良反应。

疏肝和胃颗粒由香附、佛手、茯苓、厚朴、麦芽、甘草、旋覆花、黄芩组成, 功效疏肝解郁、健胃消食。赵学军等^[19]研究发现疏肝和胃颗粒可延长睡眠时间, 起效迅速; 提高戊巴比妥钠阈下剂量小鼠的入睡率。

3.2.4 针灸治疗: 针灸能够调节优势菌群丰度, 减少致病菌数量^[20]; 改善 HPA 轴功能, 调节下丘脑室旁核 ACTH 的释放; 调节 TNF- α 、IL 和免疫因子的释放, 减轻炎症反应^[21], 以调控脑肠互动。根据脑肠的经络联系, 多选择手足阳明经、督脉等相关穴位。针刺足三里可以增加视丘脑下部、同侧室旁核、双侧颞叶的葡萄糖代谢和脑血流量, 调节植物神经中枢和颞叶功能; 同时增加血管活性肠肽、褪黑素、GABA^[22]的分泌, 抑制 TNF- α 、白细胞介素-25、5-HT 的表达, 增加肠道有益菌群含量, 恢复肠道菌群多样性。刘良生等^[23]以和胃安神为治则, 选择中脘、天枢、足三里、脾俞、胃俞、安眠、神庭、百会治疗失眠患者, 效果明显。任建宁^[24]以“胃病则阳跷穴满”为理论基础, 选取中脘、水分、天枢、足三里、阴陵泉、三阴交、内庭、仆参、申脉治疗失眠, 效果明显。

3.2.5 其他疗法: 杨金亮等^[25]发现, 耳穴贴压迷走神经分布区域能增加 5-HT、GABA 的分泌, 从而改善睡眠。李黄彤等^[26]择中脘、下脘、气海、关元、(双)滑肉门、外陵治疗失眠患者 94 例, 有效率 85.48%。腹部推拿可使肠道及内容物的位置和形态发生改变, 增加肠道神经纤维的数量, 刺激肠道自主神经^[27], 增加 5-HT 含量, 降低 NE 含量。

4 总结与展望

综上所述, 基于脑肠互动论治失眠符合中医整体观念和生物心理社会医学模式, 其科学性在临床和药理研究中均得到了初步验证。中医药可

以从脑肠互动的神经、内分泌、免疫、肠道菌群、脑肠肽等多维度调控治疗失眠,且中医药治疗高效安全,无成瘾性、耐药性,不良反应少,可以从根本调节患者体质,治疗失眠,防止复发。失眠的证型相对复杂,临床上仍需要仔细辨证,痰热证可选择温胆汤及其类方,虚实夹杂证可选择半夏泻心汤,肝郁证可选择疏肝和胃颗粒,脾气虚损证可选择四君子汤及其类方等;或遵循前人经验,选择疗效较好的组穴配方;联用耳穴、腹针、腹部推拿等疗法,使机体气血调和、阴平阳秘。脑肠互动理论提示应从脾胃饮食入手预防失眠,并注意在失眠初始阶段调理脾胃,避免陷入胃不和与卧不安的恶性循环。今后仍需进一步验证中医药治疗失眠的脑肠轴路径,并进行临床研究,以加深对该理论的认识和体会。

参考文献

- [1] MORIN CM, JARRIN DC. Epidemiology of insomnia: prevalence, course, risk factors, and public health burden[J]. *Sleep Med Clin*, 2022, 17(2): 173-191.
- [2] 叶增杰, 梁木子, 胡菓, 等. 失眠障碍的国内外研究进展[J]. *医学与哲学*, 2017, 38(10): 60-63.
- [3] 姚梦茜, 张涛, 张格知, 等. 基于“胃不和则卧不安”治疗胃肠疾病伴失眠经验[J]. *北京中医药*, 2023, 42(3): 294-297.
- [4] 熊林林, 舒青龙, 唐芳瑞, 等. 基于“脑肠轴”的中医药微生态研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(6): 1438-1443.
- [5] 徐德勇, 陆韦. 脑—肠轴相关机制调控疾病的研究进展[J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2020, 29(5): 306-310.
- [6] 徐春悦, 李宝玲. 基于中西医维度对脑肠轴的探讨[J]. *中医研究*, 2021, 34(4): 6-9.
- [7] 王雪, 白春瑶, 王晓燕, 等. 基于脑肠轴理论探讨调神和胃法防治胃肠功能紊乱的诊疗思路[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(6): 1415-1417.
- [8] 罗海鹏. 杨明会教授和胃安神法治疗失眠的学术经验研究[D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2011.
- [9] 张野. 基于脑肠互动理论探讨振腹环揉法介导 CRH/CRHR1 通路治疗失眠的代谢机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [10] HUA X, ZHU J, YANG T, et al. The gut microbiota and associated metabolites are altered in sleep disorder of children with autism spectrum disorders [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 855.
- [11] 黄倩, 曾霖, 王高祥, 等. 基于微生物-肠-脑轴理论中医调节肠道菌群治疗失眠研究进展[J]. *天津中医药*, 2022, 39(4): 538-544.
- [12] 刘小庆, 张怡. 基于脑-肠轴理论探析“胃不和则卧不安”[J]. *中国民族民间医药*, 2022, 31(4): 16-19.
- [13] 李雅方, 梁瑞琼, 邱鸿钟. 中西医关于菌-肠-脑轴与失眠关联机制的探讨[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(7): 2494-2498.
- [14] 肖鹤松, 刘玲. 基于脑肠轴理论探讨和胃安神法治疗失眠的机制[J]. *成都中医药大学学报*, 2021, 44(2): 108-112.
- [15] 何南辉. 中医名家对失眠的分类和论治特点的分析与研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2005.
- [16] 陈钦亮. 针灸治疗失眠的古代处方整理研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [17] 王路坤. 半夏医疗用途研究新进展[J]. *中外健康文摘*, 2011, 8(19): 429-430.
- [18] 杨青婷, 刘毅, 王瑞敏, 等. 贾跃进老中医常用药对半夏-夏枯草治疗失眠障碍作用机制的网络药理学研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(9): 1569-1576.
- [19] 赵学军, 熊天琴, 李卓明, 等. 疏肝和胃颗粒的催眠和促胃肠动力作用实验研究[J]. *成都中医药大学学报*, 2006, 29(1): 40-43.
- [20] 覃佩兰, 成泽东. 基于脑肠轴学说探讨针灸对肠道菌群调节的思考[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(11): 2712-2714.
- [21] XU Y, HONG S, ZHAO X, et al. Acupuncture alleviates rheumatoid arthritis by immune-network modulation [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(5): 997-1019.
- [22] 周艳丽, 高希言, 王培育, 等. 针刺不同腧穴对失眠大鼠下丘脑 γ -氨基丁酸和 γ -氨基丁酸 A 受体的影响[J]. *针刺研究*, 2012, 37(4): 302-307.
- [23] 刘良生, 谭三春. “胃不和则卧不安”针灸治验体会[J]. *湖北中医杂志*, 2012, 34(7): 64-65.
- [24] 任建宁. 胃病则阳跷穴满所致失眠的理论分析和临床运用[J]. *中国针灸*, 2013, 33(2): 168-170.
- [25] 杨金亮, 张蓉, 杜磊, 等. 温针灸配合耳穴贴压调节阳虚型失眠患者神经递质临床观察[J]. *中国针灸*, 2014, 34(12): 1165-1168.
- [26] 李黄彤, 黄泳, 陈麟. 薄氏腹针治疗慢性失眠症 62 例疗效观察[J]. *河北中医*, 2010, 32(4): 558-559.
- [27] 孙佩宝. 腹部推拿法治疗失眠症效果分析[J]. *医药前沿*, 2020, 10(1): 205-206.

Research progress on the treatment of insomnia based on brain-gut interaction

XIA Lu-xuan, SU Xiao-lan

(收稿日期: 2023-03-06)