·综　　述·

脓毒症急性胃肠损伤下胃肠激素胃动素和Ghrelin变化及针刺对其影响的研究进展

周建明　廖吕钊　王希　李雯静　潘思旭　徐娜菲　江荣林

脓毒症是当前重症医学科所面临的重大问题之一，也是ICU患者死亡的主要原因之一[1]。胃肠道作为机体的中心器官，是机体内最大的“储菌库”和“内毒素库”，易受脓毒症的影响而发生急性胃肠损伤（acute gastrointestinal injury，AGI）。如果胃肠黏膜屏障完整性和保护功能遭到破坏，肠道内的细菌或内毒素向外移位，发生肠源性感染，进一步加重机体炎症反应，导致脓毒症进展，甚至引发多器官功能障碍，而出现死亡[2]。胃肠道激素可以调节胃肠运动和保护胃肠黏膜是胃肠道的重要“安全卫士”之一，所以脓毒症AGI的发生、发展及预后与胃肠激素密切相关。本次主要阐述脓毒症AGI下胃肠激素的变化，及论述针刺作为传统医学，能够起到调节胃肠激素分泌，保护胃肠功能，减少相关并发症的优势。现综述如下。

1　胃肠激素的胃动素

1.1　胃动素的分布和生物学作用　胃肠黏膜层内分散存在着40多种内分泌细胞，目前已发现和鉴定的胃肠道激素肽就已多达20多种。这些激素肽中，尤其是胃动素和Ghrelin对胃肠运动功能有着显著的影响[3]。胃动素是1971年发现的由22个氨基酸组成的脑肠肽，分布在全部小肠，主要由十二指肠和空肠黏膜的Mo细胞分泌。胃动素生理作用主要是通过激发消化间期肌电活动Ⅲ相，促进胃强力收缩和小肠分节运动，该运动可周期性产生并向小肠远端传播，从而可加速小肠的传递时间，达到促进和影响胃肠运动及胃肠道对水、电解质的运输的作用[4]。

1.2　脓毒症患者胃动素的改变及针刺对其的影响　脓毒症患者常出现缺血缺氧，胃肠道作为“前哨兵”常首当其冲，其中尤以胃肠黏膜最易受累[5]，黏膜缺氧而使上皮细胞能量不足，不能产生足量的碳酸氢盐和黏液；而缺血缺氧时较多释放的糖皮质激素使盐酸和胃蛋白酶分泌增加、胃黏液分泌减少。这些因素致使黏膜上皮细胞间的紧密连接和覆盖于黏膜表面的碳酸氢盐-黏液层所组成的胃肠黏膜屏障功能降低，胃酸中的H^+更多地反向逆流入黏膜，而黏膜分泌的碳酸氢盐减少，又导致中和胃酸的能力减弱；且因黏膜血流量不足，不能及时将弥散入黏膜的氢离子运走，使氢离子在黏膜内积聚而造成损伤，导致胃肠黏膜受累，位于肠黏膜上的Mo细胞受损而分泌胃动素的功能减弱，使胃肠蠕动减弱。若胃肠低血流灌注不能得到及时改善、胃肠黏膜损害进一步加重，则胃肠黏膜Mo细胞逐渐丧失分泌胃动素功能，导致胃肠运动障碍，出现腹胀、肠麻痹等AGI的表现[6]。

针刺作为一种我国传统的治疗方法，其治疗机制主要是通过针刺产生微小创伤，使自身发生自我修复；同时针刺时产生酸、麻、胀、痛等感觉，会转变为信息传达到大脑中枢，使全身相关器官产生针对针刺处特异性损伤的修复因子[7,8]。大量临床和动物实验研究已经发现，针刺足三里等穴位具有改善胃肠功能、帮助消化等功效。有研究发现，对老年重症肺炎和外科大手术后出现AGI的患者，针刺足三里、上巨虚、中脘、气海、天枢、内关等穴位后，可使其血液胃动素明显升高，各项胃肠功能指标如恶心呕吐的发生率、术后排气时间、排便时间、肠鸣音

DOI：10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.03.019

基金项目：国家国自然科学基金（8177140461）；浙江省自然科学基金项目（LY14H290006）；浙江省中医药防治重大疾病攻关计划项目（2012ZGG001）

作者单位：310006　浙江杭州，浙江中医药大学第一临床医学院；浙江省中医院ICU

通讯作者：江荣林，Email：jiangronglin@126.com

恢复时间和初次进食时间、胃电图频率、幅度和节律等均有明显改善，且提高患者的7 d存活率，降低28 d死亡率[9,10]。根据中医辨证施治的原则，对不同证型的脓毒症急性胃肠损伤采用辩证选穴针刺治疗，较非辩证针刺者的血清胃动素升高更显著，胃肠功能改善具有更好的疗效[11~13]。

2 胃肠激素的Ghrelin

2.1 Ghrelin的分布和生物学作用 1999年日本学者Kojima等在大鼠胃中发现了一种新的内源性脑肠肽并将其命名为“Ghrelin”。“Ghre”在古印欧语中是“生长”的意思，“lin”则是多肽类激素的后缀。我国学者将其翻译为胃促生长素、饥饿激素、胃饥素等[14]。Ghrelin是生长激素促分泌素受体的内源性配体，由28个氨基酸组成的小分子多肽，它主要有两种形式：即第3位丝氨酸残基N端辛酰基化和去N端辛酰基化。Ghrelin分子的酰基化产物是在第3个丝氨酸残基上的n-辛酰基形成辛酰基化的Ghrelin，即A-Ghrelin，并通过结合并激活位于下丘脑和垂体细胞膜上的内源性生长激素促泌素1 a型受体发挥生物学作用[15]。Ghrelin在胃肠道和中枢神经系统都有分布，主要由胃肠黏膜内分泌细胞（主要为X/A样细胞）分泌，在肾脏、下丘脑、胰脏、心脏、卵巢及胎盘等处也有少量分泌，并通过内分泌或旁分泌形式作用于肠内肌层中的神经细胞膜上的Ghrelin受体[16]，进而激发小肠肌层中的神经细胞而增强小肠平滑肌的收缩，调节胃动力和胃酸分泌，发挥胃黏膜保护作用并促进摄食[17]，以及通过信号通路减轻胃肠甚至全身的炎症反应[18]。

2.2 脓毒症患者Ghrelin的改变及针刺对其的影响 现临床研究已证实，危重症患者Ghrelin较正常人有明显差异，无论喂养状态如何，危重症患者Ghrelin水平明显下降[18]。目前，已发现Ghrelin通过多种分子信号通路达到减轻炎症因子、保护胃肠的作用。其一，有学者发现Ghrelin通过激活典型Wnt/β-catenin信号通路发挥抗细胞凋亡作用，从而有助于减轻大鼠脓毒症[19]；其二，Ghrelin可减轻脓毒症大鼠肠上皮细胞的炎症反应，显著上调肠上皮中肽转运蛋白1的生理功能，而肠上皮中肽转运蛋白1是肠道二肽及三肽转运及分解的重要肠肽，直接影响胃肠功能[20]；其三，Ghrelin能通过降低脓毒症时胃肠黏膜升高的高迁移率族蛋白1表达，增加肠组织灌注，减轻肠壁水肿，同时能抑制肠道细菌的易位[21]；其四，Ghrelin也可抑制一种介导细胞的恶性转化的DNA结合蛋白（STAT3蛋白）的mRNA基因转录活性，从而降低STAT3蛋白表达[22]，减少肿瘤坏死因子-α、白介素-6等炎症因子的产生，进而改善胃肠病理结构损伤（充血、水肿、炎症细胞浸润），达到改善胃肠功能的作用[23~25]。当脓毒症时由于各组织器官缺血缺氧使得位于胃肠黏膜上的Ghrelin分泌细胞的分泌功能受到抑制，血清中Ghrelin水平下降而导致胃肠功能障碍，而使用Ghrelin激素替代治疗能明显改善该类大鼠胃肠功能，并减轻其他器官损伤和增加存活率[26,27]。因此，Ghrelin的出现，使得脆弱的胃肠黏膜又多了一层“安全网”。

目前，针刺对Ghrelin的影响的研究多为动物实验，临床研究较少。有学者发现，脓毒症大鼠的血清和肠组织中Ghrelin水平均会降低，而经电针针刺足三里治疗30 min后，其血清中的Ghrelin水平会显著升高，胃肠组织的Ghrelin受体的表达能力增强，进而抑制脓毒症大鼠体内肿瘤坏死因子-α、高迁移率族蛋白1产生，减轻胃肠组织的损伤，共同保护易损的胃肠黏膜。然而当Ghrelin受体阻断后，电针足三里穴就失去对AGI的保护作用，再次证明了电针足三里穴对AGI的影响与大鼠体内Ghrelin及其受体的作用有密切关系[28]。

综上所述，脓毒症者发生AGI时，血清胃肠激素胃动素和Ghrelin水平均会明显降低，而针刺足三里等穴位能促进此类患者血清胃动素和Ghrelin水平上升，保护胃肠功能，尤其是辨证选穴针刺可以达到更好的治疗效果。但其中的更深层次的作用机制，以及临床的更好应用，仍需进一步深入研究。

参考文献

1 Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(3): 259-272.

2 董科奇，邓杰. 急性胃肠损伤分级对严重脓毒症预后评估的价值[J]. 全科医学临床与教育，2015，13(1)：15-18.

3 Chapman MJ, Deane AM, O'Connor SL, et al. The effect of camicinal (GSK962040), a motilin agonist, on gastric emptying and glucose absorption in feed-intolerant critically ill patients: a randomized, blinded, placebo-controlled, clinical trial[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 1-12.

4 Sanger GJ, Furness JB. Ghrelin and motilin receptors as drug targets for gastrointestinal disorders[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(1): 38-48.

5 姬晓伟,谢波.重症患者合并急性胃肠功能障碍的病因及其对预后的影响[J].全科医学临床与教育,2012,10(6):656-658.

6 Nguyen NQ,Fraser RJ,Bryant L,et al.M1722 Abnormalities in plasma motilin response to small intestinal nutrient stimulation in critically ill patients[J].Gastroenterology,2010,138(5):405-406.

7 Jonkman FAM,Jonkman-Buidin ML.Integrated approach to treatment-resistant atrial fibrillation:additional value of acupuncture[J].Acupunct Med,2013,31(3):327-330.

8 Jia L,Song W,Tang H,et al.Long-term effects of acupuncture treatment on airway smooth muscle in a rat model of smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease[J].Acupunct Med,2016,34(2):107-113.

9 虞意华,金肖青,俞迈红,等.针刺治疗老年重症肺炎合并胃肠功能障碍的临床观察[J].中华中医药杂志,2016,31(4):1520-1522.

10 虞意华,金肖青,俞迈红,等.针灸对老年严重脓毒症患者胃肠功能及胃肠激素影响的临床研究[J].中华中医药学刊,2015,33(8):1953-1956.

11 陈军,何平,赵长勇,等.针灸治疗术后胃瘫综合征疗效及对胃泌素和胃动素的影响[J].上海针灸杂志,2016,35(9):1083-1086.

12 张圆,余剑波.辩证选穴针刺对腹部非胃肠手术患者术后胃肠功能紊乱的影响[J].中华麻醉学杂志,2016,36(3):267-271.

13 高雁鸿,李建梅,粟茂,等.疏肝调气配穴针刺治疗卒中后慢传输型便秘及对患者胃肠激素水平的影响[J].中国针灸,2017,37(2):125-129.

14 刘景全,石斌,马国光,等.脑肠肽Ghrelin对脓毒症大鼠小肠上皮短肽载体1调节作用的研究[J].中国危重病急救医学,2013,25(4):233-237.

15 Sominsky L,Ziko I,Spencer SJ,et al.Neonatal overfeeding disrupts pituitary ghrelin signalling in female rats long-term;Implications for the stress response[J].Plos One,2017,12(3):e0173498.

16 Howick K,Griffin BT,Cryan JF,et al.From belly to brain:targeting the ghrelin receptor in appetite and food intake regulation[J].Int J Mol Sci,2017,18(2):273.

17 Takata A,Takiguchi S,Murakami K,et al.Effects of ghrelin administration on the early postoperative inflammatory response after esophagectomy[J].Surgery Today,2015,45(8):1025-1031.

18 Santacruz CA,Quintairos A,Righy C,et al.Is there a role for enterohormones in the gastroparesis of critically Ill patients?[J].Crit Care Med,2017,45(10):1696-1701.

19 Li B,Zeng M,He W,et al.Ghrelin protects alveolar macrophages against lipopolysaccharide-induced apoptosis through growth hormone secretagogue receptor 1a-dependent c-jun n-terminal kinase and wnt/β-catenin signaling and suppresses lung inflammation[J].Endocrinology,2015,156(1):203-217.

20 Liu J,Shi B,Kai S,et al.Ghrelin upregulates PepT1 activity in the small intestine epithelium of rats with sepsis[J].Biomed Pharmacother,2016,86(2):669-676.

21 吴建浓,伍万,江荣林,等.电针足三里对脓毒症模型大鼠肠道Ghrelin及高迁移率族蛋白B1表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2014,34(9):1113-1117.

22 Eid RA, Alkhateeb MA, Eleawa S,et al.Cardioprotective effect of ghrelin against myocardial infarction-induced left ventricular injury via inhibition of SOCS3 and activation of JAK2/STAT3 signaling[J].Basic Res Cardiol,2018,113(2):13-17.

23 Wan SX,Shi B,Lou XL,et al.Ghrelin protects small intestinal epithelium against sepsis-induced injury by enhancing the autophagy of intestinal epithelial cells[J].Biomed Pharmacother,2016,83(8):1315-1320.

24 Khowailed A,Younan SM,Ashour H,et al.Effects of ghrelin on sepsis-induced acute kidney injury:one step forward[J].Clin Exp Nephrol,2014,19(3):1-8.

25 Barsnick RJ,Hurcombe SD,Dembek K,et al.Somatotropic axis resistance and ghrelin in critically ill foals[J].Equine Vet J,2013,46(1):45-49.

26 Yang WL,Ma G,Zhou M,et al.Combined administration of human ghrelin and human growth hormone attenuates organ injury and improves survival in aged septic rats[J].Mol Med,2016,22(1):124-135.

27 Zeng M,He W,Li L,et al.Ghrelin attenuates sepsis-associated acute lung injury oxidative stress in rats[J].Inflammation,2015,38(2):683-690.

28 吴建浓.急性肠损伤大鼠体内Ghrelin及受体的表达和电针干预作用的关联[D].杭州:浙江中医药大学,2014.

(收稿日期　2018-11-29)

(本文编辑　蔡华波)