

从“大肠主津”理论探讨功能性便秘与脑肠轴的相关性[※]

黄美珍¹ 陈琴² 黄铭涵^{1▲} 黄晓峰¹ 柯晓¹

摘要 中医“大肠主津”理论认为,大肠对水谷食糜中的水分进行重吸收,决定了粪便的性状及排泄,同时生成精微物质以充养脑髓。“大肠主津”功能失常是功能性便秘(FC)发生的直接原因,脏腑气机、津液代谢失衡为间接原因,而脑主神明功能失调则是其根本原因,其中“津”作为物质基础贯穿三者之间。由于脑所主之神机一统全身各脏,故脑神功能正常是大肠行使吸收、代谢津液功能的重要基础。脑肠轴神经传导异常和内分泌代谢异常,共同影响了胃肠动力,这与中医“大肠主津”理论高度吻合,可能是FC发生的重要机制。

关键词 “大肠主津”理论;功能性便秘;脑肠轴

功能性便秘(functional constipation, FC)是临床常见的功能性肠病,以排便困难、排便次数减少或排便不尽感为主要表现,其诊断需排除便秘型肠易激综合征、器质性病变或其他疾病引发的继发性便秘^[1]。FC在各个年龄段均可患病,长期发病可导致痔疮、肛裂,并可增加结直肠癌患病风险^[2],甚至引发老年人心血管事件^[3]。目前,FC的确切病因仍不明确,发病因素及机制复杂多样,单纯西医治疗的有效性及安全性欠佳^[4],因此,临床中有必要探索中医药防治FC的新思路。

脑肠轴(brain-gut axis, BGA)是将中枢神经内分泌系统(central nervous system, CNS)、自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)等结构联系起来的双向通路,具有双向信号调节功能:来自外部的刺激及异常精神心理因素通过该通路导致胃肠道的感觉、分泌、运动功能改变;而内脏活动又反作用于中枢神经的感觉、情绪和行为^[5]。BGA的重要物质基础是各系统内分泌细胞所产生的脑肠肽^[6]。相关研究^[7]表明,脑肠肽的异常变化与胃肠功能性疾病的发生、发展密切相关。

“大肠主津”是指大肠重吸收津液、参与机体水液

代谢的功能。《素问·灵兰秘典论》云:“大肠者,传导之官,变化出焉。”大肠作为传导之官,主司传化糟粕,其接受小肠下移的食物残渣,重吸收其中剩余的水分,使之转化为粪便,由此可知,津液代谢异常是导致大便性状改变的直接原因。《伤寒论·辨阳明病脉证并治》言“阳明病多汗,津液出,胃中燥,大便必硬,硬则谵语”,论述了津液代谢的异常不仅会引起便秘等胃肠疾病,同时也会导致神志的异常。中医虽无“脑肠轴”之概念,但其强调整体观念及藏象理论中包含了西医学对脑肠轴的认识。“大肠主津”理论与BGA的作用机制存在一定的相关性,是联系FC和BGA的重要桥梁。

1 脑肠轴与功能性便秘的关系

1.1 功能性便秘的脑肠轴机制 FC发病机制与肠神经系统病变、激素神经递质异常、胃肠动力障碍等密切相关^[4]。BGA则主要通过神经传导、内分泌调节两方面实现对胃肠动力的调控。在神经传导方面,胃肠道是体内唯一由CNS、ENS和ANS共同支配的器官。其中,CNS作为高级中枢,收集来自胃肠道或内外环境传入的各种信息,整合后将调控信息传递到胃肠道内的效应细胞,以调节胃肠血管黏膜、平滑肌、腺体的功能;ANS可以通过调节脑、肠神经,影响胃肠道功能,是胃肠道与中枢神经系统之间双向通路的关键桥梁;ENS除了接受CNS的控制,也具有独立整合信息的功能,亦被称为“肠脑”。在内分泌调节方面,BGA主要通过脑肠肽实现。脑肠肽是一类具有神经递质传导和激素分泌双重功能的小分子多肽物质,可

[※]基金项目 国家自然科学基金项目(No.82174365);国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(No.ZZ13-042-2; No.2019ZZX-XH001);全国区域诊疗中医专科中心建设项目(No.2100202)

[▲]通信作者 黄铭涵,男,主任医师,硕士研究生导师。研究方向:中医脾胃病的临床及基础研究。E-mail:huangminghan2010@163.com

• 作者单位 1.福建中医药大学附属第二人民医院(福建福州350003);2.福建医科大学附属协和医院(福建福州350003)

在脑肠轴各神经系统和胃肠道效应细胞间传递信息,以调控胃肠道的运动和分泌。因此,BGA的神经传导病变和(或)内分泌代谢异常可共同影响胃肠动力,进而导致FC的发生。

1.2 调控脑肠轴在功能性便秘治疗中的作用 脑肠轴理论的提出,为FC的治疗提供了新的思路。有研究^[8]发现,焦虑、抑郁状态通过神经传导来影响结直肠的运动及分泌功能,进而引发FC,由此可知,改善患者心理状态可对FC的治疗起积极作用。刘婷婷^[9]在生物反馈治疗的基础上,根据患者心理状态评分,运用互联网进行心理支持治疗,通过对比组间疗效,发现结合心理干预较单纯生物反馈治疗更能改善FC患者的临床症状及精神心理状态。Gong等^[10]临床研究发现,应用精神心理治疗联合生物反馈治疗FC并与对照组(仅使用生物反馈治疗)比较,其患者的便秘评分显著下降($P<0.05$)。此外,脑肠肽的变化在FC发生、发展过程中的作用也逐渐被重视,目前临床中研究较多的脑肠肽有5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、生长抑素(somatostatin, SS)、P物质(substance P, SP)等。许多临床研究^[11-13]表明,药物及针刺等疗法治疗FC的作用可能是通过调节脑肠肽分泌和表达来实现的。

2 “大肠主津”理论与脑肠轴的关系

2.1 关于“大肠主津”理论的认识 大肠所主之“津”包含两层含义。其一为“津”之初始形态,即《灵枢·决气》所言之“腠理发泄,汗出溱溱,是谓津”,其“津”质地清稀,主要起滋润作用。大肠对糟粕中的水分进行重吸收,一方面决定了粪便的性状,另一方面滋润肠道以促进粪便的排出。其二为“津”之转化形态,正如《灵枢·五癯津液别》所阐述:“五谷之津液,和合而为膏者,内渗入于骨空,补益脑髓,而下流于阴股。”大肠所吸收的“津”,经过大肠的“转化”,最终成为人体所需的精微物质,用以充养四肢百骸及脑髓。

2.2 脑与大肠的关系及在“大肠主津”理论中的作用 脑与大肠的关系,可概括为三个方面^[14]: 经络联系是生理基础;营养精微的充养是物质保证;同时,大肠的生理过程严格受心神调控。在此过程中,“津”是脑肠相通最重要的物质基础。脑为元神之府,主司精神活动。《灵枢·平人绝谷》谓“神者,水谷之精气也”,说明“神”靠水谷之精供养,这一过程又由神明所统,同时间接阐明了大肠与脑的密切联系。在病理上,脑

与大肠亦相互影响。早在两千多年前的《黄帝内经》及《伤寒论》中已可见相关论述,如《素问·热论》云“二日则阳明与太阴病,则腹满,身热,不欲食,谵言”,《伤寒论》第15条言“阳明病,谵语有潮热,反不能食者,胃中必有燥屎五六枚也”。从“脑病及肠”角度,患者心神失养,髓海空虚,大肠主津功能失调,津液不足,肠腑失濡,则肠道干涩,糟粕内停,以致便秘;从“肠病及脑”角度,糟粕停滞日久,郁而化火,腑气不通,浊气上冲于脑,元神受邪,同时精微物质合成受限,脑髓失养,则脑神功能逐渐减退,进而出现焦虑、抑郁等神志改变。因此,脑“神”的功能正常,是大肠行使吸收、代谢津液功能的重要基础。

3 “大肠主津”对功能性便秘发病的作用

FC可归属于“便秘”“大便难”“脾约”“后不利”等范畴,病位主要在大肠,但与肺、脾、胃、肝、肾等脏腑关系密切。“大肠主津”功能失调是FC发生的直接原因,其病变的直接物质基础为“津”,如《景岳全书·秘结》中所言:“秘结证,凡属老人、虚人、阴脏之人及产后、病后、多汗后,或小水过多,或亡血失血大吐大泻之后,多有病为燥结者,盖此非气血之亏,即津液之耗。”因此,中医辨治本病当以恢复大肠传导津液为首要目的。

大肠属六腑。六腑者,以通为用,以降为顺。大肠气机壅滞、传导功能失常,轻则停滞不通,重则逆而上冲。他脏亦可通过调控气机及津液代谢,影响大肠传导及糟粕排泄。肺与大肠相表里,孟庆岩等^[15]认为,肺主宣发肃降,可布散津液,濡润肠道;此外,肺主通调水道,能使体内津液输布平衡,保证大肠燥化有度。脾胃居于中焦,下连大肠,且为气机升降之枢纽。《素问·厥论》曰:“太阴之厥,则腹胀后不利。”脾胃失运,气机不畅,浊阴不降,脾不散津,均可导致便秘的发生。肝主疏泄,向上能促进脾之运化,助脾行津;向下能助胃之和降,推动食糜下移于肠。肾开窍于前后二阴,司二便,《诸病源候论》云“肾脏受邪,虚则不能制小便,则小便利,津液枯燥,肠胃干涩,故大便难”,指出肾气不足,无力输布津液,则致大便难。因此,人的一切精神意识和感觉活动,均以五脏精气为物质基础,精微营养物质最终的吸收则在肠腑中完成,若诸脏腑功能正常,大肠得以吸收转化津液,其所主神机才可发挥正常,一统全身各脏,从而形成形神共统的一体观。由此可见,“大肠主津”功能失常是便秘发生

的直接原因;脏腑气机、津液代谢失衡是其间接原因;脑主神明功能失调是其根本原因;而“津”作为物质基础贯穿于三者之间。

4 “大肠主津”与功能性便秘的防治

《灵枢·经脉》云:“人始生,先成精,精成而脑髓生。”《灵枢·五癯津液别》言:“五谷之津液,和合而为膏者,内渗入于骨空,补益脑髓。”脑的生成,始由先天之精所化,而后受后天水谷精微所产生之营养的供养,总不离于先后天之本——肾与脾。济川煎、通幽汤等即为便秘辨治中补益脾肾的代表方剂。田振国^[6]认为脾肾阳虚,津液运行不畅,肠道失濡,糟粕内停是FC的主要病机,其以补脾强肾为治则,创立的助阳通便膏方临床疗效显著。闫曙光等^[17]从分子生物学角度分析,认为补肾益精法可能是通过调控脑肠轴中的Wnt/Retromer信号通路而治疗FC。无论虚实寒热,FC的治疗终不离调畅津液、润肠通便,此为FC治疗的重要原则。吴义春^[18]基于无监督数据挖掘分析FC的组方规律,发现从古至今,润肠药如当归、生地、火麻仁等,用药频次均位居前列,且随着认识的深入,临床医家越来越重视顾护津液,并减少了大黄等峻下药物的使用频率^[18]。因此,FC辨治应以补益脾肾、填精益髓为本,以调畅津液、润肠通便为标。

5 小结

当前,西医治疗FC主要依靠药物及生物反馈治疗,一般情况下单药治疗效果欠佳,联合用药又缺乏疗效明确的固定模式。有Meta分析研究^[19]提示,生物反馈治疗FC的有效性及安全性尚未得到足够证据支持。在中医药治疗方面,Meta分析结果^[20,21]表明,对比西药治疗,中医药干预具有明显优势。本文基于脑与大肠之间的关系,探讨“大肠主津”理论与脑肠互动的关系,以及对FC发病的影响,有助于指导中医防治FC。目前尚未见到“津”与脑肠轴之间关系的相关理论报道,今后研究需进一步探讨“津”的生物学效应与脑肠轴的相关性,探寻中医通过调节脑肠轴分泌防治FC的机制,为中医防治FC提供新的理论依据。

参考文献

- [1]李军祥,陈諳,柯晓.功能性便秘中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(1):18-26.
[2]GUÉRIN A, MODY R, FOK B, et al. Risk of developing colorectal can-

cer and benign colorectal neoplasm in patients with chronic constipation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(1): 83-92.

[3] BASSOTTI G. Being constipated: A bad omen for your cardiovascular system? [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 245: 240-241.

[4]王冬冬,吴相柏.功能性便秘的诊治进展[J].中国全科医学,2019,22(24):3016-3022.

[5] COLLINS S M, SURETTE M, BERCIK P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10(11): 735-742.

[6]郭椿,贺平.脑肠轴及其研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(95):89-91.

[7]高飞,刘铁钢,白辰,等.脑肠轴与胃肠动力之间相关性的研究进展[J].天津中医药大学学报,2018,37(6):520-524.

[8]丁元伟,吴婉清,陈德,等.焦虑抑郁状态功能性便秘患者肛门直肠动力和直肠感觉变化[J].广东医学,2010,31(18):2432-2433.

[9]刘婷婷.生物反馈结合基于微信平台的心理支持治疗对慢性便秘患者疗效的临床观察[D].广州:南方医科大学,2018.

[10] GONG B Y, MA H M, ZANG X Y, et al. Efficacy of cranial electrotherapy stimulation combined with biofeedback therapy in patients with functional constipation [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(3): 497-508.

[11]汤水华,李思汉,林翔英,等.理气通便方对功能性便秘气滞证大鼠脑肠肽的影响[J].北京中医药大学学报,2021,44(7):615-624.

[12]李亮,王君福.复方嗜酸乳杆菌片联合乳果糖对糖尿病便秘患者脑肠肽水平的影响[J].中国微生态学杂志,2021,33(6):683-685.

[13]陈慧,柯晓,李春平,等.子午流注择时八髎穴揲针治疗气滞型慢传输型便秘的临床疗效及对患者脑肠肽的影响[J].上海中医药大学学报,2020,34(5):26-30.

[14]孙双喜,白小欣.从中医生理病理角度谈对脑肠轴的认识[J].陕西中医,2017,38(6):787-788.

[15]孟庆岩,张庆祥,高思华.从“津液相关”探讨肺与大肠相表里[J].北京中医药大学学报,2013,36(11):729-731.

[16]隋楠,田振国,鞠宝兆.基于大肠主津理论应用助阳通便膏方治疗功能性便秘[J].中华中医药杂志,2019,34(1):168-170.

[17]闫曙光,惠毅,梁星琛,等.Wnt/Retromer信号通路与补肾益精法通过脑-肠轴治疗慢传输型便秘的研究进展[J].中华中医药杂志,2020,35(10):5084-5086.

[18]吴义春.基于无监督数据挖掘的功能性便秘证候分布及组方规律研究[D].北京:北京中医药大学,2016.

[19] WOODWARD S, NORTON C, CHIARELLI P. Biofeedback for treatment of chronic idiopathic constipation in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(3): CD008486.

[20]李琰,毛旭明,周阿高,等.中医药辨证治疗功能性便秘疗效的荟萃分析[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(13):207-209.

[21]毛旭明,周阿高,李琰,等.中医药治疗功能性便秘文献的荟萃分析[J].世界中西医结合杂志,2009,4(12):850-852.

(收稿日期:2024-03-12)

(本文编辑:金冠羽)