

电针足三里兴奋胆碱能通路对烫伤大鼠胃肠黏膜血流量和肠动力的影响

胡 森¹, 王 磊², 宋 琪², 周国勇¹, 石 现², 盛志勇¹

(1. 解放军总医院第一附属医院烧伤研究所休克与多器官障碍实验室, 北京 100037;

2. 解放军总医院针灸科, 北京 100853)

【摘要】 目的 观察电针足三里穴对烫伤大鼠早期胃和小肠黏膜血流量及小肠动力的影响, 探讨其与胆碱能神经通路的关系。方法 Wistar 大鼠 80 只, 随机分为假烫组、烫伤组、电针治疗组、非经非穴组、迷走神经切断(迷切)组、迷切后电针组、M 受体阻断组、M 阻断后电针组, 各组又分为 2 h 和 6 h 两个亚组, 每个时间点组 5 只。除假烫组外, 其余大鼠采用置于 100 ℃沸水中 15 s 造成背部 35% 总体表面积(TBSA)Ⅲ度烫伤。迷切组或 M 受体阻断组分别于烫伤后 30 min 切断双侧膈下迷走神经或腹腔注射阿托品 2 mg/kg; 电针组针刺双侧足三里, 持续 1.5 h, 强度为 2 mA, 2~100 Hz。于烫伤后 2 h 和 6 h 采用激光多普勒血流仪测定胃和小肠黏膜血流量, 采用葡聚糖蓝推进率测定各组大鼠小肠动力。结果 各烫伤组胃和小肠黏膜血流量及小肠推动率较假烫组均显著降低(P 均 <0.01); 电针治疗组胃和小肠黏膜血流量及小肠推动率伤后 2 h 和 6 h 较烫伤组明显增加(P 均 <0.01); 切断迷走神经或阻断 M 受体可使伤后 2 h 胃黏膜血流量和小肠推动率较烫伤组降低程度更加明显(P 均 <0.01); 迷切或 M 受体阻断后电针不能改善肠动力和胃肠黏膜血流。结论 电针足三里穴能明显改善大鼠烫伤早期小肠动力, 增加胃肠黏膜血流量; 其作用机制可能与激活胆碱能神经通路有关。

【关键词】 电针刺激; 足三里; 烫伤; 胃肠动力; 血流量

中图分类号: R245; R644 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.02.006

Effect and mechanism of electro-acupuncture at Zusanli (足三里) on gastrointestinal mucosal blood flow and motility in rats with scald injury HU Sen*, WANG Lei, SONG Qi, ZHOU Guo-yong, SHI Xian, SHENG Zhi-yong. * Shock and Organ Dysfunction Laboratory, Burns Institute, First Affiliated Hospital, General Hospital of PLA, Beijing 100037, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of electro-acupuncture (EA) at Zusanli (足三里) on mucosal blood flow of stomach and small intestine and small intestinal motility in rats with scald injury at early stage and its relation with cholinergic nerve pathway. Methods Eighty Wistar rats were divided into eight groups; sham control, scald alone, scald + EA, non-acupoint control (stimulating the skin 0.5 cm beyond Zusanli acupoint), scald + atropine (an antagonist of cholinergic M receptor), scald + atropine + EA, scald + vagotomy, and scald + vagotomy + EA (each, $n = 10$). Each group was subdivided into two subgroups, 2 hours and 6 hours (each $n = 5$). 35% total body surface area (TBSA)Ⅲ degree of scald injury on the back of rat was induced with boiling water (100 ℃, 15 seconds) in all groups except the sham control. Atropine (2 mg/kg) was injected into abdominal cavity in scald + atropine and scald + atropine + EA groups. Bilateral vagus nerves were cut under the diaphragm in scald + vagotomy and scald + vagotomy + EA groups. Bilateral Zusanli points were electro-acupunctured with a constant voltage (2 mA, 2 - 100 Hz) for 1.5 hours approximately 30 minutes after scald. The amount of mucosal blood flow in stomach and small intestine was determined by a laser Doppler instrument. The rats were sacrificed at 2 hours and 6 hours after scald injury respectively. The 2% blue dextran 2000 (10 ml/kg) impelling ratio was used to measure the motility of the small intestine. Results Scald injury could significantly decrease the intestinal impelling ratio and the amount of mucosal blood flow compared with the sham control group (all $P < 0.01$). EA at Zusanli point could obviously promote the intestinal impelling ratio and increase the amount of mucosal blood flow at 2 hours and 6 hours after scald injury (all $P < 0.01$). Injecting atropine or bilateral vagotomy could weaken or eliminate the effects of EA, and further aggravate the lowering of gastrointestinal motility and the amount of mucosal blood flow compared with scald alone group (all $P < 0.01$). Conclusion The results suggest that EA at Zusanli apparently improve the intestinal motility and the amount of mucosal blood flow in scalded rats at early stage with its mechanism possibly related to the activation of cholinergic nerve pathway.

【Key words】 electro-acupuncture; Zusanli; scald; intestinal motility; blood flow

胃肠动力障碍是烧伤休克后的常见并发症。烧伤休克可引起全身血液重新分布,胃肠黏膜血流量明显减少,胃肠道缺血、缺氧,能量代谢障碍,导致胃肠道运动减弱、甚至麻痹^[1]。因此,改善胃肠动力和血流对于烧伤后胃肠功能恢复和营养支持具有重要的意义。我们以往的研究表明,电针足三里能减轻胃肠缺血引起的局部与全身炎症反应,可能与激活胆碱能抗炎通路、兴奋胆碱能 N 受体有关^[2]。动物实验与临床实践表明,足三里不但是抗炎及免疫调节的要穴,同时也是足阳明胃经的合穴和治疗胃肠疾病的要穴之一。电针足三里能有效促进和调节胃肠道运动,但其作用机制是否与激活胆碱能神经通路和兴奋胆碱能 M 受体有关有待进一步研究。本研究中通过探讨电针足三里对烫伤大鼠早期胃肠黏膜血流量和小肠动力的影响及其与胆碱能神经通路的关系,旨在为电针足三里用于烧伤后胃肠功能障碍的调理治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 烫伤模型制备:雄性 7~8 周龄 Wistar 大鼠 80 只,购自中国医学科学院动物实验中心,体重(220±20)g,在 24℃、65%湿度的实验室中适应性饲养 1 周。实验前禁食 18~20 h,禁水 4 h。假烫组大鼠经乙醚麻醉备皮,将背部置于 37℃温水中 15 s;其余各组大鼠经乙醚麻醉备皮,将背部置于 100℃沸水中 15 s,造成 35%总体表面积(TBSA)Ⅲ度烫伤。各组分别于伤后 2 h 和 6 h 测定胃、小肠黏膜血流量以及小肠对葡聚糖蓝 2000(BD-2000)的推进率。

1.2 分组与处理:按照随机数字表法将大鼠均分为 8 组,各组又分 2 h 和 6 h 两个亚组,每个时间点组 5 只。电针治疗组将大鼠双下肢备皮后常规消毒,根据动物穴位定位图谱^[3],选取后三里(足三里)穴,于膝关节后外侧,腓骨小头下约 5 mm 处直刺,进针深度 7 mm;将针接韩氏穴位刺激仪(LH202H 型,北京华卫产业开发公司产品)持续刺激 1.5 h,刺激强度为 2 mA、2~100 Hz,以大鼠出现肢体轻微颤抖且能耐受不挣扎为度。非经非穴组刺激足三里旁 0.5 cm 处皮肤。迷走神经切断(迷切)组和 M 受体阻断组于烫伤后 30 min 暴露胃小弯处,切断双侧膈下迷走神经干或腹腔注射胆碱能 M 受体拮抗剂阿托品(2 mg/kg),并立即给予电针刺激。

基金项目:军队“十一五”专项课题基金项目(06Z055)

作者简介:胡 森(1959-),男(汉族),山东省人,医学博士,研究员,博士生导师,主要从事休克和多器官功能障碍综合征机制与防治研究,Email:Hu82080@yahoo.com.cn.

1.3 检测指标及方法:烫伤后 1.5 h 和 5.5 h,采用 85 mm 灌胃针(中国医学科学院动物中心提供)灌胃质量分数为 2%的 BD-2000(瑞典 GE Healthcare 公司产品)溶液 10 ml/kg。30 min 后肌肉注射乌拉坦麻醉大鼠,沿腹正中线切开腹腔约 3 mm,暴露幽门部,于胃底和幽门下 5 cm 处分别置入激光多普勒(PeriFlux5000,瑞典 PERIMED 公司产品)探头检测胃和小肠黏膜血流量,等基线稳定后连续测定 1~3 min,取平均值,单位以 U 表示。腹主动脉取血后处死大鼠,立即分离肠管展于白纸上,用米尺分别测定以幽门为基点的小肠 BD-2000 推进距离(L)和大鼠小肠(幽门至阑尾)的长度(L1),并计算小肠推进率。

$$\text{小肠推进率}(\%) = L/L1 \times 100\%$$

1.4 统计学分析:数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组间比较采用 F 检验,并进行相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃肠黏膜血流量(表 1):烫伤后各组胃和小肠黏膜血流量均较假烫组下降(P 均 < 0.01);电针治疗组胃和小肠黏膜血流量显著高于烫伤组(P 均 < 0.01)。非经非穴组胃、小肠黏膜血流量与烫伤组无差异,迷切组、M 阻断组胃黏膜血流量伤后 2 h 较烫伤组进一步降低。迷切或 M 阻断后电针组胃和小肠黏膜血流量与烫伤组比较,仅胃黏膜血流量在伤后 2 h 差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。

2.2 小肠推进率(表 1):烫伤组小肠推进率明显低于假烫组,伤后 2 h 和 6 h 仅为假烫组的 61.7%和 40.8%(P 均 < 0.01)。电针治疗组小肠推进率显著高于烫伤组(P 均 < 0.01)。迷切组或 M 受体阻断组小肠推进率明显低于电针治疗组(P 均 < 0.01)。迷切或 M 阻断后电针组不能改善小肠推进率的降低(P 均 > 0.05)。

3 讨论

严重创伤、烧伤休克时全身血液重新分布,对胃肠道的影响主要有两方面:一是胃肠黏膜血流灌注急剧减少,造成胃肠黏膜缺血/再灌注损害和屏障功能障碍;二是胃肠运动障碍,引起胃排空和肠蠕动减慢、肠内压升高和肠麻痹^[4]。小肠黏膜屏障损害可引起肠道细菌移位和肠源性内毒素血症,进一步发展可能诱发脓毒症及多器官功能障碍综合征^[1,4]。临床研究表明,烧伤休克患者因胃肠缺血和动力障碍常发生对肠内营养不耐受、甚至肠梗阻和肠坏死等并发症^[5]。我们前期研究也显示,肠缺血/再灌注损伤

表 1 各组大鼠胃、小肠黏膜血流量及小肠推进率比较(±s)

组别	动物数	胃黏膜血流量(U)		小肠黏膜血流量(U)		小肠推进率(%)	
		伤后 2 h	伤后 6 h	伤后 2 h	伤后 6 h	伤后 2 h	伤后 6 h
假烫组	5	189±85	183±65	127±27	119±31	76.6±2.2	80.2±4.6
烫伤组	5	88±12 ^a	22±6 ^a	28±15 ^a	42±24 ^a	47.3±8.7 ^a	38.5±5.0 ^a
电针治疗组	5	154±20 ^b	111±57 ^{ab}	88±33 ^{ab}	77±22 ^{ab}	62.6±2.7 ^{ab}	56.6±8.4 ^{ab}
非经非穴组	5	79±27 ^{ac}	25±9 ^{ac}	26±11 ^{ac}	22±10 ^{ac}	53.4±1.3 ^{ac}	42.4±3.7 ^{ac}
M 阻断+电针组	5	26±17 ^{abc}	51±29 ^{ac}	17±4 ^{ac}	32±18 ^{ac}	33.3±5.0 ^{abc}	40.5±3.2 ^{ac}
M 阻断组	5	25±21 ^{abc}	48±39 ^{ac}	30±21 ^{ac}	23±17 ^{ac}	34.8±2.0 ^{abc}	38.3±5.1 ^{ac}
迷切+电针组	5	26±4 ^{abc}	24±15 ^{ac}	19±10 ^{ac}	15±5 ^{ac}	26.5±4.0 ^{abc}	31.7±5.1 ^{ac}
迷切组	5	34±22 ^{abc}	18±9 ^{ac}	26±14 ^{ac}	17±11 ^{ac}	20.0±3.0 ^{abc}	34.0±8.6 ^{ac}

注:与假烫组比较,^a*P*<0.01;与烫伤组比较,^b*P*<0.01;与电针治疗组比较,^c*P*<0.01

犬对肠内营养的耐受能力明显降低,小肠吸收和运动功能受到抑制^[6]。烫伤犬和烫伤大鼠胃肠黏膜血流量显著减少,胃排空和小肠动力明显降低;拟胆碱药卡巴胆碱能显著增加烧伤休克动物胃血流量和胃排空率,提高动物对烧伤休克的耐受能力^[7-8],提示兴奋胆碱能神经通路能改善由于胃肠黏膜血流减少和动力减弱引起的胃肠道并发症。

祖国传统医学中,足三里穴是足阳明胃经之合穴(经气所汇为合),足阳明胃经是十二经脉中多气多血之经,与胃肠道功能关系最为密切。足三里穴为临床最常用的要穴之一,针刺足三里穴用来治疗胃肠疾病由来已久,故有“肚腹三里留”之说。金·马丹阳在天星十二穴中就指出“足三里能通心腹胀,善治胃中寒”。有研究报道,针刺足三里对消化系统的运动、分泌及吸收功能均具有双向调节作用,可通过自主神经的兴奋和抑制、神经递质的增减以及体液因子、胃肠激素的活动调节胃肠功能^[9]。本研究结果显示,烫伤后大鼠胃肠黏膜血流量和小肠推进率显著降低。电针刺激足三里后,胃肠黏膜血流量和小肠推进率均有显著回升,与烫伤组比较差异非常显著。表明电针刺激足三里能显著增加胃肠黏膜血流量,改善烫伤大鼠早期小肠动力。本研究中还观察到,通过切断双侧膈下迷走神经干或腹腔注射胆碱能 M 受体拮抗剂阿托品,会加重胃肠黏膜血流量和小肠推进率的降低;此时再电针刺激足三里,治疗作用明显减弱。这是由于胃肠道主要受迷走神经支配,在胃肠道肌层及血管平滑肌上存在着大量胆碱能神经 M 受体,迷走神经兴奋时释放乙酰胆碱与 M 受体结合,发挥促动和调节血流的作用;而一氧化氮主要松弛胃肠道及血管平滑肌,起到抑制胃肠动力的作用。当切断双侧膈下迷走神经干或阻断胆碱能 M 受体时,会造成胃肠黏膜血流紊乱以及胃肠动力更加抑

制,提示在电针足三里改善胃肠黏膜血流与小肠动力的机制中,胆碱能神经和胆碱能 M 受体起了重要的作用。由于阻断胆碱能 M 受体不能完全消除电针足三里的治疗效应,我们推测电针足三里促动和调节血流的作用还存在胆碱能神经和胆碱能 M 受体以外的途径,有待进一步研究。

参考文献

[1] Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, et al. Post-injury multiple organ failure; the role of the gut[J]. Shock, 2001, 15(1): 1-10.

[2] 胡森, 宋琪, 王海滨, 等. 电针足三里对内毒素所致大鼠肝损伤保护机制的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(5): 296-298.

[3] 李忠仁. 实验针灸学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 327-329.

[4] Deitch EA, Xu D, Kaise VL. Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS; the gut-lymph hypothesis, a review[J]. Front Biosci, 2006, 11: 520-528.

[5] Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, et al. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients; frequency, risk factors, and complications[J]. Crit Care Med, 2001, 29(10): 1955-1961.

[6] 胡森, 夏斌, 黎君友, 等. 犬肠缺血/再灌注时小肠对早期肠内营养耐受能力的实验研究[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(10): 605-608.

[7] 胡森, 郝波, 车晋伟, 等. 卡巴胆碱对大鼠烫伤休克早期口服补液时胃排空和胃血流量的影响[J]. 解放军医学杂志, 2007, 32(11): 1252-1253.

[8] 田易军, 胡林, 杜颖, 等. 卡巴胆碱对烧伤休克犬口服补液时胃排空和胃黏膜二氧化碳分压的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(3): 172-175.

[9] 庞海燕. 针灸治疗胃肠动力障碍性疾病的临床和基础研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(3): 188-190.

(收稿日期: 2008-08-19 修回日期: 2009-01-10)
(本文编辑: 李银平)

• 广告目次 •

- ① 珠海丽珠: 丽珠血液灌流器 (封 2)
② 天津红日药业: 血必净注射液 (封底)