

# 艾灸预处理对胃黏膜细胞调控作用的研究进展

★ 谢宇锋<sup>1,2\*</sup> 陈赞<sup>1,3</sup> 冯军<sup>1</sup> 杨宗保<sup>4</sup> 王晨光<sup>2</sup> 刘琼<sup>2</sup> (1. 深圳市福田区中医院 广东 深圳 518000; 2. 江西中医药大学 2012 级硕士研究生 江西 南昌 330006; 3. 广州中医药大学 2012 级硕士研究生 广东 广州 510000; 4. 厦门大学医学院中医系 福建 厦门 361005)

**摘要:** 本文介绍了近年来艾灸疗法对胃黏膜损伤的预保护作用的实验研究进展,主要讨论了艾灸调控胃黏膜细胞增殖与凋亡相关信号通路对胃黏膜损伤的预保护作用,并在此基础上提出目前艾灸在预防胃黏膜损伤相关疾病研究中存在的问题与展望。

**关键词:** 艾灸; 细胞增殖; 细胞凋亡; 胃黏膜损伤; 预保护作用

中图分类号: R285.5 文献标识码: A

灸法主要是借灸火的热力给人体以温热性刺激,通过经络腧穴的作用,以达到防治疾病目的的一种方法<sup>[1]</sup>。灸法具有独特的疗效,在中医学中起着重要的作用,《医学入门·针灸》言“药之不及,针之不到,必须灸之。”《灵枢·官能》载“针所不为,灸之所宜。”由此可见,灸法具有针药所不能及的独特功效。而《名医别录》更言“艾味苦,微温,无毒,主灸百病。”由此可见艾灸作为主要的灸法,具有广泛的适应范围。自古以来,艾灸更是被广泛应用于预防保健领域,也就是所谓的“逆灸法”。《诸病源候论·小儿杂病诸疾》记载“河洛间土地多寒,儿喜疾惊。其俗生儿三日,喜逆灸以防之,又灸以防噤。”明高武《针灸聚英》解释“无病而先针灸曰逆,逆未至而迎之也。”使用逆灸的方法温补、预防可以取得很好的效果。《医说·针灸》也说“若要安,三里莫要干。”由此可见,灸法作用为一种预防保健方法,具有悠久的历史;而艾灸足三里更是预防保健“逆灸法”的典型代表。也正是基于艾灸足三里具

有良好的预防保健作用的临床实践基础,国内学者通过大量的实验研究证实了艾灸对胃黏膜损伤具有良好的预保护作用,并从不同的角度阐述了其可能的作用机制。笔者通过查阅文献发现目前国内学者主要从艾灸调控胃黏膜细胞的增殖与凋亡的相关作用机制探讨了艾灸对胃黏膜损伤预保护机制,现将其归纳如下。

## 1 艾灸预处理调控胃黏膜细胞增殖的相关作用机制

胃黏膜损伤的修复主要是通过损伤后的早期重建(上皮移行)及细胞增生来实现<sup>[2,3]</sup>。胃黏膜深度损伤和慢性损伤的基本修复方式则为细胞增殖,而适应性细胞保护是一种细胞增殖的过程,其是通过细胞的有丝分裂来补充已损伤或坏死的黏膜细胞,这便是胃黏膜损伤后的重要修复功能。适应性细胞保护的细胞增殖起始于胃腺小凹的底部和颈部的增殖区,其修复过程包括炎症反应、细胞分裂和分化以及新生的细胞迁移到损伤病灶的周围,使损伤的黏

post-stroke hemiparetic hand: a randomized trial [J]. J Bodyw Mov Ther 2012, 16(3): 330-337.

[24] 于大川, 宋雅丽, 陈曦. 偏瘫患者肩关节半脱位的运动疗法 [J]. 吉林大学学报(医学版) 2008, 34(1): 130.

[25] 杜建, 陈立典. 中西医结合康复学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 9.

[26] 杨丹丹, 徐琳峰, 陈丽娜, 等. PNF 技术治疗早期偏瘫后肩关节半脱位的疗效 [J]. 中国康复 2007, 22(2): 104-105.

[27] Faghri P D, Rodgers M M, Glaser R M, et al. The effects of functional electrical stimulation on shoulder subluxation, arm function recovery, and shoulder pain in hemiplegic stroke patients [J]. Arch Phys Med Rehabil 1994, 75(1): 73-79.

[28] 袁光辉. 偏瘫肩关节半脱位的早期康复护理介入 [J]. 中国康复医学杂志 2006, 21(4): 360-361.

(收稿日期: 2014-02-18) 编辑: 薛铁瑛

\* 作者简介: 谢宇锋(1983-), 男, 医师。研究方向: 针灸治疗痛症及消化系统疾病。E-mail: 714732618@qq.com。

膜组织恢复正常的形态和功能<sup>[4,5]</sup>。在这一胃黏膜损伤修复的过程中,存在多种物质如生长因子和细胞因子等参与调节胃黏膜损伤后的细胞增殖修复作用。目前国内学者关于艾灸调控胃黏膜细胞增殖的作用机制主要包括以下两个方面。

1.1 ERK 信号转导通路启动的细胞增殖 ERK 途径是 Ras/Raf/MEK/ERK 途径的简称,该途径主要是依靠特异性的细胞因子或生长因子与相应的特异性受体结合启动,在核内,ERK 依次激活一系列靶蛋白,ERK 激酶在细胞质中的主要催化底物为 90kD 核糖体蛋白 S6 激酶,该激酶再通过激活一系列的核转录因子如核因子 - kB 等,调节细胞增殖相关基因的转录。李健玲等<sup>[6]</sup>研究表明 TGF -  $\alpha$  不仅可以显著上调 AP - 1 的活性,而且可以明显激活 MEK 和 ERK1/2,且该作用可以被 EGFR 特异性抑制剂 PD153035 或 MEK 特异性抑制剂 PD98059 能完全阻断。由此可见,TGF -  $\alpha$  诱导的胃黏膜细胞增殖与分化,主要是通过大鼠胃黏膜细胞 EGFR 介导的 ERK1/2 信号途径激活 AP - 1 转录因子来实现的。易受乡等<sup>[7,8]</sup>研究发生艾灸预处理可以通过增加胃黏膜血流量,促进 TGF -  $\alpha$  合成、增强 HSP70 与 PCNA 的表达,促进损伤胃黏膜周围的细胞增殖,从而达到对抗应激性胃黏膜损伤的作用;刘密等<sup>[9]</sup>研究发现艾灸足三里等穴位预处理可以明显减轻因束缚水浸而造成的应激性胃黏膜损伤,并上调血清及胃黏膜细胞中 EGF、TGF -  $\alpha$  水平,促进胃黏膜细胞中 TFF1 和 PCNA 的表达水平,提示艾灸穴位预处理对胃黏膜损伤后增殖修复相关因子有较好的调控作用;艾灸足三里等穴所诱发的经气可刺激机体合成和分泌内源性保护因子(EGF、TGF -  $\alpha$ ),启动黏膜修复的相关机制,诱导 TFF1 与 EGF、TGF -  $\alpha$  协同作用,加强胃黏膜细胞增殖能力,对抗应激性损伤,促进损伤黏膜周围的细胞增殖。刘密等<sup>[10]</sup>的研究还发现艾灸预处理可以使束缚水浸应激大鼠的胃黏膜内的 EGFR、ERK1/2 磷酸化、AP - 1 表达较单纯束缚水浸应激大鼠明显增高,并提出艾灸调控细胞增殖对应激性胃黏膜损伤的预保护作用机制可能是通过上调应激大鼠血清和胃黏膜组织内的 EGF、TGF -  $\alpha$  等水平,高水平的 EGF 和 TGF -  $\alpha$  与胃黏膜细胞膜上的特异性受体 EGFR 结合后,启动 ERK 信号转导通路,促使胃黏膜细胞内 ERK 磷酸化和 AP - 1 核转录因子表达增强,调节与生长有关的基因转录,从而促进胃黏膜细胞的增殖。综上所述,艾灸启动 ERK 信号转导通路,调控胃黏膜细胞的增殖可能是其对胃黏膜损伤发挥预保护作用可能是机制

之一。

1.2 神经通路传导途径调节胃肠激素启动的胃黏膜细胞增殖 以俞穴刺激为基础的针灸治疗作用机理研究均证实:神经与体液等的综合调节是其发挥作用的重要基础。而以俞穴为刺激部位的艾灸对胃黏膜损伤的预保护作用也不例外,且神经通路传导途径在调节胃肠激素水平,影响细胞增殖,发挥胃黏膜损伤预保护中起着重要的作用。文琼<sup>[11]</sup>研究发现艾灸足三里穴预处理对胃黏膜损伤大鼠的胃黏膜组织形态具有良好的改善作用,该作用可能与艾灸预处理上调应激性胃黏膜损伤大鼠血清 IL - 2 的含量、下调应激性胃黏膜损伤大鼠血清 IL - 1 P 的含量,从而促进细胞增殖和组织修复;而该调节作用在切断迷走神经后明显降低,初步证实了迷走神经通路可能是艾灸预处理对胃黏膜损伤与保护因子表达的重要途径之一。彭亮等<sup>[12]</sup>研究发现艾灸足三里穴预处理对大鼠胃黏膜损伤的组织形态学具有较好的改善作用,该作用与上调胃黏膜细胞中 EGF 和下调生长抑制素(SS)有关。有研究表明,当胃肠道出现损伤时,在治疗后体液中 EGF 含量明显增高,尤其是损伤部位,说明 EGF 刺激了胃黏膜损伤部位细胞的代谢,加速了胃黏膜损伤部位上皮细胞的修复<sup>[13]</sup>。生长抑制素(生长激素释放抑制激素)(SS)经由内分泌 D 细胞分泌产生,为抑制性功能的胃肠激素之一。生长抑制素可以明显抑制胃黏膜细胞在动态修复过程中的自我增殖,阻碍黏膜的修复过程。由此可见,艾灸预处理对 EGF 与 SS 的调节作用,可以促进胃黏膜损伤部位上皮细胞的自我增殖,促进胃黏膜的修复作用。但在脊髓横断损毁、孤束核损毁、迷走神经损毁、腓总神经切断后艾灸预处理对降低胃黏膜损伤指数具有明显的干扰作用,因此推断脊髓、孤束核、迷走神经、腓总神经可能是艾灸预处理对胃黏膜损伤发挥预保护作用的神经途径之一。综上所述,艾灸预处理对胃黏膜损伤的预保护作用可能是通过脊髓、孤束核、迷走神经、腓总神经等神经途径调节胃肠道激素水平,从而实现了胃黏膜细胞增殖的调节。

## 2 艾灸预处理调控胃黏膜细胞凋亡的相关作用机制

细胞凋亡是指多细胞有机体为调控机体发育,维护内环境的稳定,由基因控制的细胞主动死亡过程。正常胃黏膜细胞存在程序性死亡,即细胞凋亡,籍以清除衰老的细胞,维持胃黏膜生理平稳和完整性。人体各组织细胞数目的维持是由细胞增殖与凋亡之间平衡来实现的,任何原因所致细胞凋亡加快

或减慢,均可使机体内环境稳定发生变化,机体结构和功能受损,产生各种疾病。急性胃黏膜损伤的初起阶段,如果过多的大量的细胞发生凋亡则会导致胃黏膜损伤机制与保护机制的平衡失调,胃黏膜组织结构遭到破坏,造成继发性的、不可逆性的损害。细胞凋亡的两条主要通路分别是死亡受体介导的凋亡途径或外在途径和线粒体凋亡途径或内在途径。目前,国内学者主要从线粒体凋亡通路的不同靶点探讨了艾灸预处理对胃黏膜损伤保护作用的可能机制。

2.1 线粒体信号通路介导的细胞凋亡 线粒体凋亡途径作为调控细胞凋亡的重要途径之一,其可以被胞外刺激或胞内刺激而启动,主要包括氧化作用和细胞毒性药物刺激。线粒体凋亡途径是细胞凋亡进程中关键的一步,不同的促凋亡信号转导通路和损伤通路汇集于线粒体,使其结构和功能发生显著的改变,特别是线粒体膜通透性改变,从而加速核凋亡特征的出现<sup>[14,15]</sup>。因此,线粒体在细胞凋亡中起着重要的调控作用,在某种意义上说,它是凋亡的“执行者”,直接决定着细胞的生死存亡<sup>[16,17]</sup>。基于线粒体凋亡途径在调控细胞凋亡的重要意义,国内学者则不同的角度探讨了艾灸对胃黏膜损伤预保护作用的在细胞凋亡调节上的可能机制,具体如下:常小荣<sup>[18]</sup>研究团队在明确艾灸预处理可以对胃黏膜损伤发挥良好的保护作用基础上,进一步研究发现其预保护作用可能与增强 HSP70 蛋白和基因的表达有关。而有研究表明 HSP70mRNA 及蛋白是细胞凋亡的指征之一<sup>[19]</sup>。HSP70 合成增加能减轻细胞凋亡,阻止细胞开自杀途径,而 HSP70 抑制剂能促使细胞凋亡,且其调节细胞凋亡作用可能与其保护线粒体、抑制氧自由基生成、抑制凋亡激活基因的表达、抑制凋亡信号转导中 Caspase 等有关。易受乡等<sup>[20]</sup>研究发现艾灸预处理可以使应激性胃黏膜损伤大鼠的胃黏膜细胞中的细胞色素 - C ( Cyt - C )、凋亡活化因子 1 ( Apaf - 1 )、Caspase - 9 和 Caspase - 3 的表达明显降低,由此推断,艾灸预处理对应激性胃黏膜损伤的保护作用可能是通过调胃黏膜细胞的 HSP70 并作用于相关细胞凋亡途径的相关靶点,从而启动抑制胃黏膜细胞的凋亡,以达到预保护的作用。郁洁<sup>[21]</sup>在其导师易受乡的研究基础上,使用 HSP70 合成的特异性阻断剂与艾灸同时给予预处理,则研究发现艾灸预处理对胃黏膜损伤的保护作用被取消,再一次证明艾灸对胃黏膜损伤的预保护作用与上调 HSP70 的表达有关。此外,彭宏<sup>[22]</sup>还研究发现,艾预处理可以通过抑制 Smac 基因表

达,从而抑制细胞凋亡,达到拮抗胃黏膜损伤的作用。细粒促凋亡蛋白 ( Smac / Diablo ) 2000 年发现的一种由线粒体释放的促凋亡蛋白,参与细胞凋亡线粒体通路下游反应,当其受到凋亡刺激时,Smac / Diablo 的线粒体定位信号肽会被切断,能够从线粒体中释放至胞质,与凋亡抑制蛋白 ( IAP ) 分子特异性结合,解除其对 caspase 的阻碍作用,激活各级 caspase 引起级联反应,从而促进细胞凋亡。综上所述,艾灸预处理可以通过调节线粒体信号途径的不同靶点来调控细胞凋亡,从而发挥对胃黏膜损伤的保护作用。

### 3 评述

以穴位为基础的艾灸预处理对胃黏膜损伤的保护作用,不仅与胃黏膜细胞的增殖有关,而且与胃黏膜细胞的凋亡相关;而艾灸预处理对黏膜细胞增殖与凋亡的调节作用,是 ERK 信号通路、神经通路及线粒体信号通路等多通路协同调节的结果。但目前国内外学者对艾灸对胃黏膜损伤相关疾病的预保护作用研究,仅仅停留在于急性胃黏膜损伤的研究,因此,尽快开展以胃黏膜损伤为基础的慢性萎缩性胃炎、胃癌等相关疾病的艾灸预保护研究对拓展艾灸的应用范围,充分体现“逆针灸”在防治重大疾病中的作用具有深远的意义。

#### 参考文献

- [1]石学敏. 针灸学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2005: 155.
- [2]Podolsky DK. Mucosal immunity and inflammation. V. Innate mechanisms of mucosal defense and repair: the best offense is a good defense[J]. Am J Physiol, 1999( 277 ): G495 - G499.
- [3]Wright NA. Aspects of the biology of regeneration and repair in the human gastrointestinal tract[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1998, 353( 1370 ): 925 - 933.
- [4]Takeuchi K, Kato S, Amagase K. Prostaglandin EP receptors involved in modulating gastrointestinal mucosal integrity[J]. J Pharmacol Sci 2010, 114( 3 ): 248 - 261.
- [5]Mise S, Tonkic A, Pesutic V, et al. The presentation and organization of adaptive cytoprotection in the rat stomach, duodenum, and colon. Dedicated to André Robert the founder of the concept of cytoprotection and adaptive cytoprotection [J]. Med Sci Monit, 2006, 12( 4 ): BR146 - BR153.
- [6]李建玲, 易红, 冯雪萍, 等. 大鼠胃黏膜细胞 EGFR 通过 ERK - 1 / 2 信号转导通路激活 AP - 1 [J]. 中国医师杂志, 2003, 5( 9 ): 1 170 - 1 172.
- [7]易受乡, 彭艳, 常小荣, 等. 艾灸对应激性胃溃疡大鼠胃黏膜细胞增殖和凋亡的影响及其与热休克蛋白表达关系的研究[J]. 针刺研究, 2006, 31( 5 ): 259 - 271.
- [8]易受乡, 彭艳, 常小荣, 等. 艾灸足三里、梁门穴对应激性胃溃疡大鼠胃黏膜细胞凋亡的干预作用[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14( 33 ): 3 163 - 3 168.
- [9]刘密, 常小荣, 严洁. 艾灸预处理对大鼠应激性胃黏膜损伤增殖

# 干眼症的治疗进展

★ 马兰香<sup>1</sup> 陈小娟<sup>2</sup> 陈俊<sup>2</sup> (1. 江西中医药大学 江西 南昌 33000; 2. 江西省中医院眼科 江西 南昌 33000)

**摘要:** 通过参阅近年治疗干眼症的文献,总结近年治疗干眼症的各种方法,客观评价本病的临床疗效,探寻目前治疗干眼症最有效的治疗方法。中西医结合治疗干眼症可提高疗效,且标本兼治,减少复发。因此,我们认为中西医结合治疗干眼症是目前最有效的治疗方法。

**关键词:** 干眼症; 泪液; 治疗

**中图分类号:** R777 **文献标识码:** A

干眼症又名角结膜干燥症,是指泪液的量或质的异常引起的泪膜不稳定和眼表损害,而导致眼部不适症状的一类疾病<sup>[1]</sup>。本病为常见的眼表疾病,多为双眼发病,且多见于围绝经期女性。随着电脑空调的普及,环境污染,佩戴角膜接触镜,角膜屈光手术以及内眼手术的发展,干眼症的发病率越来越高。因此,该病也越来越被大家所关注。

干眼症属于中医“白涩病”、“神水将枯”范畴,《素问·五脏生成篇》曰“诸脉者,皆属于目……血归于肝,目受血而能视。”指出了虽然五脏六腑的精气皆上注于目,但目为肝之窍,尤以肝血的濡养为

重要。《素问·逆调论》曰“肾者水脏,主津液。”即肾主津液,上润目珠。故祖国医学认为五脏充和,化生有源,则可润泽目珠,濡养眼球。阴血亏虚,津液亏乏,则泪液生化之源不足,泪液生成减少,目失泪水濡润而生燥,导致干眼症的发生。

现将干眼症近几年的治疗概况报告如下。

## 1 中医治疗

1.1 中药治疗 周婉瑜等<sup>[2]</sup>应用益阴润目汤治疗干眼症,具有滋养肝肾、生津润燥作用。此方清补相合,标本同治,用于治疗泪液分泌不足型干眼症,不仅能改善眼部临床症状,而且对全身症状均有所改

修复相关因子的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(1): 53-59.

[10] 刘密. 艾灸促进应激性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜修复作用及其 ERK 信号转导途径的研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2011.

[11] 文琼. 艾灸预处理对迷走神经切断术后大鼠急性胃黏膜损伤保护作用的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012.

[12] 彭亮. 艾灸预处理对神经通路切断/损毁术后大鼠胃黏膜保护作用机制的研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012.

[13] 刘建平, 卜涛, 述乐, 等. EGF、TGF- $\alpha$  及 EGFR 在大鼠胃溃疡自愈过程中的表达意义[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(10): 1185-1188.

[14] 马丽众. 线粒体膜间隙蛋白细胞凋亡中的作用[J]. 细胞生物学杂志, 2004, 26(1): 29-33.

[15] Green D, Kroemer G. The central executioners of apoptosis: caspase or mitochondria? [J]. Trends Cell Biol, 1998, 8(7): 267-271.

[16] Adrain C, Martin SJ. The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by the cytochromes [J]. Trends Biochem Sci, 2001, 26(6): 290-297.

[17] Vanod VC, Cizeau J, Dubik D. BNIP3 and genetic control of necrosis like cell death through the mitochondrial permeability transition pore [J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(15): 5454-5468.

[18] 常小荣, 彭娜, 易受乡, 等. 艾灸预处理对应激性溃疡大鼠胃黏膜 HSP70 蛋白及 mRNA 表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(13): 1252-1256.

[19] 敦跃, 江德华. 脑缺血再灌注大鼠海马热休克蛋白 70 基因表达与细胞凋亡[J]. 中华医学志, 1997, 77(6): 451-453.

[20] 易受乡, 郁洁, 常小荣, 等. 艾灸促进胃黏膜细胞 HSP70 表达上调对细胞凋亡线粒体信号转导途径的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(24): 2689-2694.

[21] 郁洁. 艾灸通过诱导热休克蛋白 70 表达抑制大鼠胃黏膜细胞凋亡线粒体信号转导途径的研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2008.

[22] 彭宏. 艾灸中脘、足三里穴对急性胃黏膜损伤大鼠热休克蛋白及细胞凋亡、Smac 表达的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2010.

(收稿日期: 2014-06-02) 编辑: 曾文雪