

· 中青年学者论坛 ·



宁北芳 海军军医大学（第二军医大学）第二附属医院消化内科副主任，副教授、副主任医师，以慢性肝病、功能性胃肠病的临床诊疗及基础研究为主要研究方向。兼任中华医学会消化病学分会青年委员，中华医学会消化病学分会胰腺病学组、功能性胃肠病协作组委员，上海市医学会消化病专科分会委员，上海市医学会消化病专科分会胃肠动力学组副组长，上海市医学会消化内镜专科分会青年委员，上海市医学会内科专科分会青年委员。担任 *Biomaterials*、*Brief Bioinform* 等国际期刊审稿专家。主持及完成国家自然科学基金、上海市自然科学基金、军队科研重点项目子课题、上海市卫生健康委员会临床科研项目等6项课题。代表性论著发表在 *Gut*、*Hepatology*、*Cancer Res* 等国际消化病学权威期刊。曾获上海市科技进步奖一等奖等科技奖励。

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230639

经皮穴位电刺激治疗胃肠道疾病的机制及应用进展

宋宇豪, 李天行, 宁北芳*

海军军医大学（第二军医大学）第二附属医院消化内科, 上海 200003

[摘要] 经皮穴位电刺激是在针灸和经皮神经电刺激的基础上, 以经皮电极在靠近神经或与神经重叠的穴位上施加电流刺激以治疗疾病的一种方法, 具有无创便携、操作简便、易于推广等特点。经皮穴位电刺激可能通过平衡自主神经功能、改善胃肠动力、调节胃肠激素和神经递质分泌等机制发挥作用, 在胃食管反流病、功能性消化不良、慢性便秘、肠易激综合征、炎症性肠病等胃肠道疾病的治疗中具有巨大潜力。本文总结了经皮穴位电刺激治疗的起源及作用机制, 并对其在胃肠道疾病中的应用现状和发展方向进行了阐述。

[关键词] 经皮穴位电刺激; 经皮神经电刺激; 胃肠道疾病; 神经调控; 胃肠动力

[引用本文] 宋宇豪, 李天行, 宁北芳. 经皮穴位电刺激治疗胃肠道疾病的机制及应用进展 [J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(5): 527-534. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230639.

Transcutaneous electrical acustimulation in treating gastrointestinal diseases: mechanism and application progress

SONG Yuhao, LI Tianxing, NING Beifang*

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] Transcutaneous electrical acustimulation is a method based on electroacupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation, and it treats diseases by applying current stimulation with percutaneous electrodes to specific acupoints close to or overlapping with the nerves. It is non-invasive, portable, easy to operate and popularize, and may play a role by balancing autonomic nervous function, improving gastrointestinal motility, and regulating the secretion of gastrointestinal hormones and neurotransmitters. It is expected to become a promising treatment for gastrointestinal diseases, such as gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, chronic constipation, irritable bowel syndrome, and inflammatory bowel disease. This article reviews the origin and mechanism of transcutaneous electrical acustimulation, as well as its application and progression in gastrointestinal diseases.

[收稿日期] 2023-11-20

[接受日期] 2024-02-20

[基金项目] 军队后勤科研重点项目 (BHJ22J021), 上海市卫生健康委员会临床研究面上项目 (202240347), 海军军医大学 (第二军医大学) 第二附属医院临床研究项目 (2023YJBF-PY06). Supported by Key Program of Logistics Research of PLA (BHJ22J021), Clinical Research Project of Shanghai Municipal Health Commission (202240347), and Clinical Research Project of The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (2023YJBF-PY06).

[作者简介] 宋宇豪, 硕士生. E-mail: songyuhao_syh@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885155, E-mail: ningbeifang@163.com

[**Key words**] transcutaneous electrical acustimulation; transcutaneous electrical nerve stimulation; gastrointestinal diseases; neuromodulation; gastrointestinal motility

[**Citation**] SONG Y, LI T, NING B. Transcutaneous electrical acustimulation in treating gastrointestinal diseases: mechanism and application progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(5): 527-534. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230639.

经皮穴位电刺激 (transcutaneous electrical acustimulation, TEA) 起源于针灸这一传统中医疗法。针灸主要以针刺或艾灸的方法作用于人体经络、腧穴等部位以达到治疗疾病的目的。而电针 (electroacupuncture, EA) 则以针灸为基础, 在刺激穴位的毫针上通以脉冲电流, 结合针灸与电流的作用治疗疾病。与针灸相比, EA 无须考虑手法因素, 刺激参数精准可控, 可实现长时间刺激, 具有更高的可重复性和可操作性。随着现代医学的发展, 经皮神经电刺激 (transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)、TEA、经皮迷走神经刺激 (transcutaneous vagal nerve stimulation, t-VNS) 等无创电刺激疗法逐渐发展起来。TENS 通过皮肤施加不同形式的脉冲电流刺激外周神经, 最初用于各种急慢性疼痛的治疗。t-VNS 为一种特殊的 TENS, 主要包括经皮耳迷走神经刺激 (transcutaneous auricular vagal nerve stimulation, taVNS) 和颈部经皮迷走神经刺激 (cervical transcutaneous vagal nerve stimulation, ctVNS)。

在针灸和 TENS 的基础上, TEA 以经皮电极取代有创 EA, 在靠近神经或与神经重叠的穴位上施加电流刺激, 通过周围神经发挥治疗作用。同 EA 类似, TEA 采用脉冲式低频电流刺激的方式, 通过瞬间充电及断电, 避免了持续电刺激引起的神经疲劳。此外, TEA 还可根据不同疾病部位及症状特点等设置相应刺激参数, 以达到不同治疗目的并实现更好的疗效。TEA 治疗胃肠道疾病常用的穴位与 EA 相近, 如足三里穴 (ST36) 和内关穴 (PC6) 等, 其作用效果已在多项研究中得到证实^[1-2]。目前有关 TEA 治疗胃肠道疾病的作用机制尚未完全阐明, 鉴于 TEA 是在针灸和 TENS 基础上发展而来, 其作用机制被认为兼具了两者的特点。现就 TEA 的作用机制及其在胃肠道疾病中的应用现状和发展方向进行介绍。

1 TEA 的作用机制

1.1 镇痛机制 近年来, 无创 EA 疗法逐渐被用于

治疗各种慢性疼痛和神经性疼痛。一项纳入 381 项随机对照试验的 meta 分析肯定了 TENS 治疗成人急慢性疼痛的有效性和安全性^[3]。Bellocchi 等^[4]研究证实, taVNS 可能通过降低体内炎症因子水平, 有效缓解多发性硬化患者的慢性疼痛症状。近期研究表明, EA 也可能通过程序性死亡蛋白配体 1 调节初级传入神经元的兴奋性, 进而抑制 MAPK 信号通路, 调节小胶质细胞活化, 减轻炎症反应, 最终达到治疗神经性疼痛的目的^[5]。Wan 等^[6]发现, EA 通过亚精胺/精胺 N1 乙酰转移酶 1/花生四烯酸 15-脂氧合酶通路抑制背根神经节细胞铁死亡, 减轻神经性疼痛。Ding 等^[7]发现 EA 通过激活干扰素基因刺激因子/1 型干扰素通路, 降低背根神经节中促炎因子水平并上调抗炎因子水平, 对术后急性疼痛大鼠模型产生强烈的镇痛和抗炎作用, 进一步丰富了 EA 在术后镇痛中的作用机制。目前针对 TEA 缓解胃肠道疾病相关腹痛的机制研究主要集中在降低内脏神经敏感性, 如改善食管和直肠超敏反应以缓解胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 和慢性便秘患者的疼痛症状^[8-9], 其深层的作用机制仍有待进一步探讨。

1.2 抗炎机制 自主神经系统是中枢神经系统和肠神经系统之间双向交流的通信网络, 是“脑-肠轴”作用的关键环节。迷走神经作为自主神经系统的重要组成部分, 在神经-内分泌-免疫轴中发挥关键作用。目前越来越多的研究表明, 迷走神经刺激 (vagal nerve stimulation, VNS) 一方面通过传入神经激活下丘脑-垂体-肾上腺轴促进抗炎反应, 另一方面还通过传出神经激活胆碱能抗炎途径, 抑制脾巨噬细胞以 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR) 依赖的方式产生细胞因子, 或通过刺激脾 T 淋巴细胞中乙酰胆碱的合成发挥抗炎作用^[10]。也有证据表明, 迷走神经可直接通过肠神经系统调节肠道免疫, 其中, 表达 $\alpha 7$ nAChR 的肠肌层巨噬细胞很可能是胃肠道胆碱能抗炎途径的最终靶点^[11]。

近年来研究发现, EA 通过不同的自主神经通

路调节机体的全身炎症反应,其过程具有位置特异性和强度依赖性,并受到机体疾病状态影响。在炎症发生之前,小鼠后肢ST36穴位的低强度EA诱发的迷走神经-肾上腺抗炎轴在非脾组织中起作用,而腹部天枢穴(ST25)的高强度EA诱发的脊髓-交感神经轴激活可以抑制脾炎症^[12]。Torres-Rosas等^[13]发现,EA作用于ST36可通过促进肾上腺多巴胺的表达降低脂多糖引起的炎症因子水平升高,发挥抗炎作用。Liu等^[14]进一步探究发现,ST36的低强度EA刺激可通过腓总神经-背根神经节-脊髓-孤束核-迷走神经背核-迷走传出神经-肾上腺通路发挥抗炎作用。该研究为低强度EA产生抗炎作用的部位选择提供了依据,也为穴位在驱动特定自主神经通路中的选择性和特异性提供了神经解剖学基础。

1.3 胃肠动力调节机制 在胃肠道动力相关研究中,心率变异性频谱常被用来评价EA或TEA等对自主神经功能的调节作用。针灸及EA均可通过躯体-自主神经反射实现对内脏功能的调节。多项研究证实,TEA也可通过改变心率变异性频谱调节自主神经功能,增强食管远端收缩功能、调节胃慢波比例、促进胃排空及结肠传输,从而改善GERD或化疗引起的恶心呕吐、慢性便秘及外科手术后感胃肠功能障碍等疾病的相关症状^[15-16]。Ma等^[17]发现TEA联合同步吸气在改善冷应激引起的胃调节障碍、胃慢波异常和消化不良症状方面比单独使用TEA更有效,这可能归因于其对迷走神经活动的增强作用。因此,电刺激疗法可能通过调节交感-副交感平衡、改善胃电活动、增加胃肠动力等机制发挥治疗胃肠道疾病的作用。

1.4 神经化学机制 除神经调节以外,消化道的功能还受到体液调节的影响。迷走神经可通过调节炎症因子水平参与机体免疫应答。电刺激可能通过上调血清生长素释放肽和胰高血糖素样肽1、降低血清降钙素基因相关肽水平等,改善功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者的临床症状^[18]。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和胃肠激素水平变化也与EA疗效有关。EA通过5-HT能神经纤维通路介导大鼠胃排空效应,调节十二指肠运动,并通过降低结肠5-HT₃受体水平减轻大鼠慢性内脏超敏反应^[19]。对于功能性便秘(functional constipation, FC)患者,TEA也能增加其血清

5-HT、胃动素水平,降低生长抑素的水平,调节胆汁酸代谢,进而改善便秘症状^[20]。此外,阿片肽作为神经递质在针刺对胃肠功能的调节中起着重要的作用。针灸对胃肠功能的调节作用(包括胃肠运动、电活动和激素分泌等)可能是通过神经阿片肽通路来实现的,ST36穴位的EA可通过外周阿片类物质途径缓解应激诱导的内脏疼痛^[21]。这些研究提示,TEA可能通过调节胃肠激素或神经递质的分泌在胃肠道疾病治疗中发挥作用。

1.5 其他 除上述机制外,VNS还可通过调节肠神经或肠神经胶质细胞的通透性,改善肠黏膜屏障功能,促进胃十二指肠运动,并降低躯体疼痛敏感性。Mogilevski等^[22]为确定taVNS对接受大剂量静脉注射促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)的健康成人肠道通透性的影响,用双糖尿检和肠道脂肪酸结合蛋白评估肠道屏障功能,结果显示taVNS能够持续降低CRH给药后小肠细胞通透性,说明taVNS在健康成人应激性肠功能障碍中起到保护作用。因此,VNS和/或TEA可能在克罗恩病、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)等肠道炎症性疾病治疗方面存在巨大的潜力。

值得注意的是,除周围神经系统外,中枢神经系统也可能同时参与TEA对胃肠功能的调控。Mayer等^[23]回顾了既往发表的关于大脑对胃肠道传入刺激反应的成像研究,结果显示绝大多数关于功能性胃肠疾病的研究中都能发现脑岛、前扣带回和丘脑/下丘脑的激活。这些部位作为脑-肠轴的关键区域,在处理和调节疼痛、情绪和内脏感觉等方面发挥着重要作用^[24]。而针刺治疗能引起脑内糖代谢显著下降,有研究在针灸治疗组中观察到脑岛、前扣带回、下丘脑等区域的糖代谢降低,这表明针刺治疗可调节脑岛、前扣带回和下丘脑的活动^[25]。Sclocco等^[26]通过功能性MRI进一步验证了不同频率的taVNS对脑干孤束核的激活程度存在差异。ctVNS可通过激活蓝斑-去甲肾上腺素能系统减轻疲劳对认知和情绪的负面影响^[27],而蓝斑-去甲肾上腺素能系统是驱动疼痛和应激相关疾病的关键枢纽^[28]。这些研究为深入探索中枢神经系统在TEA治疗胃肠道疾病中的作用机制奠定了较好的基础。

2 TEA在胃肠道疾病中的应用

2.1 GERD GERD是一类由多种因素导致的胃内容物反流至食管引起相关症状或并发症的疾病。患者除表现为胃灼热和反流等典型症状以外,也可伴有食管外症状。其发病机制主要包括各种病因导致的食管胃动力异常、食管下括约肌松弛、胃酸分泌过多及食管黏膜敏感性增高等。

Farmer等^[8]建立酸诱导的GERD模型,分别在建模过程中和建模结束后进行迷走神经刺激,证实t-VNS可预防并逆转酸诱导的食管超敏反应。Hu等^[16]对30例GERD患者进行TEA或假TEA治疗,发现TEA可通过迷走神经机制增强GERD患者的胃容受性,增加正常胃慢波比例,减少餐后饱腹感和嗝气症状。TEA同步吸气可通过增强迷走神经功能,增加食管下括约肌压力(lower esophageal sphincters pressure, LESP),且LESP增加的百分比与基础LESP呈负相关^[29]。针对难治性GERD患者,Meng等^[30]和Yu等^[31]也发现,TEA通过增加LESP和减少胃食管反流,可有效改善患者的反流症状,这可能与迷走神经活性增高和血清一氧化氮水平降低有关。Zhang等^[32]的研究纳入30例伴有无效食管动力的GERD患者,发现TEA可改善GERD患者反流相关症状,增加远端收缩积分,降低湿吞咽期间无效食管收缩的发生率,并改善了胃容受性和正常胃慢波比例。其症状的改善不仅与迷走神经活性增强有关,还可能与LESP增加和远端食管蠕动增强有关。以上结果提示,TEA可能通过改善食管胃动力异常、调节食管下括约肌功能及降低食管黏膜敏感性等作用治疗GERD。

2.2 FD FD是临床上最常见的一种功能性胃肠病,指由胃和十二指肠功能紊乱引起的餐后饱胀感、早饱、中上腹痛及中上腹烧灼感等症状,而无器质性疾病的一组临床综合征。其发病机制可能与胃肠运动障碍、内脏感觉异常和心理社会因素等有关,涉及胃容受性降低、胃排空延迟、内脏超敏反应、十二指肠对酸或脂类的敏感性改变、黏膜完整性受损和免疫激活等多种病理生理学机制。

既往报道发现,针灸和电针通过增强胃运动和排空、调节胃肠激素水平、改善中枢和自主神经功能来减轻消化不良症状,还可通过不同的躯体自主反射途径控制肠道炎症和抑制酸分泌,通过肠道微

生物群调节脑-肠轴,对于改善FD的相关症状有巨大的潜力^[33]。Chen等^[34]研究表明,TEA可通过增加迷走神经活性,降低十二指肠球黏膜中IL-6的水平,改善胃容受性和消化不良症状。一项动物实验显示,taVNS通过迷走神经通路改善FD大鼠内脏超敏反应和胃排空延迟,并通过抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴的过度激活,改善其类似抑郁的行为^[35]。为探究taVNS对FD患者的作用机制,Zhu等^[36]对36例FD患者分别进行2周的taVNS或假ES治疗,发现taVNS可能通过增强迷走神经活动改善了胃容受性,增加了正常胃慢波的百分比,改善了消化不良和抑郁/焦虑的症状。由此可见,taVNS对非重度FD具有一定的治疗潜力,也为TEA在相关疾病治疗中的广泛应用提供了依据。

2.3 慢性便秘 慢性便秘主要表现为粪便干结、排便次数减少、排便困难或不尽感等。除胃肠道疾病、系统性疾病、神经系统疾病等引起的便秘以外,大多数患者表现为FC。结肠传输缓慢和直肠感觉损害等参与FC的发病机制。

FC患者ST36穴位的TEA能够通过增强副交感神经活动来增加自主排便次数,降低其对直肠扩张的排便冲动和最大耐受容量的感觉阈值,从而提高直肠感觉,改善慢性便秘症状^[37]。Wu等^[38]进一步探索发现,在改善便秘相关症状和直肠感觉方面,TEA作用于ST36比胫后神经更有效。TEA联合适应性生物反馈训练可通过自主神经和肠道机制降低肛门排便压力,有效改善出口梗阻型FC患者的便秘症状和生活质量^[1]。TEA也可通过改善直肠敏感性和增强迷走神经活动来缓解便秘症状,其治疗效果可持续4周以上^[9]。为探讨TEA对FC患者胃肠激素和胆汁酸的调节作用,Ge等^[20]对20例FC患者进行为期4周的TEA治疗,发现TEA治疗增加了FC患者血清5-HT和胃动素的水平,降低了生长抑素的水平,并调节胆汁酸代谢。该研究提示,TEA可通过调节胃肠激素和胆汁酸分泌紊乱来改善FC患者便秘症状。

2.4 IBS IBS是最常见的脑-肠轴功能障碍性疾病,以与排便相关的、反复发作的腹痛和排便习惯改变为主要特征,其临床分型包括腹泻型、便秘型、混合型及未定型,部分患者也可伴有精神心理障碍。IBS的发病机制与胃肠动力异常、内脏高敏感性、肠道免疫激活和微生态改变、神经内分泌及

精神心理因素等有关。

在IBS动物模型中,EA可通过降低下丘脑和胃肠道中促肾上腺皮质激素释放因子的表达来缓解情绪障碍并修复肠黏膜屏障,表明EA在调节脑-肠轴功能障碍方面具有躯体和心理的双重治疗作用^[39]。EA可能通过调节肠道微生物群的数量和比例,改善肠道屏障功能,下调结肠组织中促炎因子的水平,减轻炎症后IBS内脏超敏反应相关症状^[40-41]。但内脏超敏反应中涉及多种外周和脊髓神经化学物质,包括阿片类物质、细胞因子、5-HT等,其相互作用机制仍有待进一步阐明。临床研究证实,TEA和TENS能降低腹泻型IBS患者直肠超敏反应,进而改善患者的腹痛和生活质量^[42]。此外,Shi等^[43]发现,taVNS可同时改善便秘型IBS患者的腹痛和便秘症状,其作用机制不仅与激活胆碱能抗炎途径、降低TNF- α 和IL-6水平有关,还与脑-肠轴中5-HT水平的降低有关,且5-HT水平与疼痛评分呈正相关。Huang等^[44]首次在临床试验中证实TEA通过增加迷走神经活性加快便秘型IBS患者的结肠运输,且迷走神经活动与结肠转运和自主排便次数呈正相关;同时,TEA还可增加直肠感觉阈值、降低内脏超敏反应,从而改善便秘型IBS的腹痛症状。该研究证实TEA对便秘型IBS患者的腹痛和便秘症状的改善作用可持续6个月。

2.5 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD) IBD包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,其主要特征是慢性复发性肠道炎症。遗传因素、免疫系统、肠道微生物群均参与其发病机制。

越来越多的研究证明了针灸治疗IBD的有效性,其机制研究也取得了一些进展。在IBD患者中,针灸可通过调节肠上皮屏障、Toll样受体、NOD样受体蛋白3炎症小体、氧化应激和内质网应激发挥固有免疫调节作用,通过调节辅助性T细胞(helper T cell, Th)17/调节性T细胞和Th1/Th2的平衡发挥适应性免疫调节作用,还可通过调节肠道菌群来维持肠道屏障的完整性^[45]。Jin等^[46]在IBD大鼠模型中发现,长期迷走神经刺激可以通过自主神经机制降低TNF- α 等促炎因子水平,而EA可增强迷走神经的抗炎机制。谭琰等^[47]研究发现VNS能通过抑制大鼠炎症细胞因子的分泌,降低趋化因子及趋化因子受体的表达水平,从而减轻葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎症反应。此外,EA还可

改善IBD患者的疲劳症状^[48]。上述研究表明针灸在治疗IBD方面具有巨大的潜力,这为TEA治疗IBD的临床应用奠定了良好的基础,并为IBD的非药物治疗提供了新的思路。

2.6 术后胃肠功能紊乱 外科手术因应激、麻醉等因素不可避免会对胃肠道功能产生影响,患者可能会出现腹痛、腹胀、呕吐等症状。一项针对TEA作用于胃肠道肿瘤切除术后患者的研究发现,TEA通过增加迷走神经活动、抑制交感神经活动来改善患者术后胃肠道症状,缩短术后排便时间、首次行走时间、恢复饮食时间、住院时间并降低疼痛评分^[2]。TEA可加快胃切除术患者的结肠运动,降低术后肠梗阻发生率,缩短住院时间^[49]。TEA可降低外科手术后患者疼痛、头晕、恶心和呕吐的发生率,减少术后镇痛剂的使用次数^[50]。对于腹腔镜胆囊切除术后患者,TEA可通过调节自主神经功能和降低炎症因子IL-6水平,加快患者术后胃肠功能的恢复^[51]。TEA能通过自主神经通路改善肝癌患者经导管动脉化疗栓塞术后延迟期所致胃肠功能障碍,包括恶心、腹胀、便秘和胃慢波受损等^[52]。ST36穴位的TEA通过增强迷走神经和抑制交感神经活动,有效改善剖宫产术后患者的消化道症状;此外,TEA还降低了疼痛视觉模拟量表评分,改善了妊娠导致的胃慢波受损^[53]。同时,在接受妇科腹腔镜手术的患者中,使用TEA能提高术后早期恢复的质量,改善精神状态评分,降低疼痛、恶心和呕吐的发生率^[54]。由此可见,TEA能够有效改善术后胃肠道症状,促进胃肠道功能恢复,在术后管理中具有较好的应用价值。

2.7 糖尿病胃轻瘫 胃轻瘫以胃排空延迟为主要特征,是一类以慢性恶心、呕吐、餐后饱胀、腹胀等为主要表现的胃运动障碍性疾病。胃轻瘫是糖尿病患者常见的并发症,多与自主神经功能紊乱有关,患者可伴有胃动过速或胃动过缓。为探究EA对糖尿病大鼠胃肠功能的影响,Yin等^[55]构建糖尿病胃轻瘫大鼠模型,发现ST36穴位的EA可改善糖尿病大鼠的胃节律异常,加速胃排空和小肠转运,恢复胃调节功能,其机制与迷走神经传出活动的增强和交感神经/迷走神经平衡的改善有关。Sarosiak等^[56]发现TEA不仅可以改善糖尿病胃轻瘫患者视觉刺激诱发的胃慢波受损,还能激活大脑左侧额下回的活动,将恶心发作时以右侧额下回为

主的激活状态调节为左侧激活为主,从而缓解恶心症状。上述研究为胃轻瘫的外周和中心机制提供了新的见解,并为胃轻瘫的治疗提供了潜在的方向。

3 小结

TEA 利用中国传统医学针灸疗法的特点,有机结合现代医学无创电刺激的优势,形成了一种新型的“数字化针灸”疗法。它既是对中医国粹的传承与发扬,又充分体现了开拓创新、与时俱进的时代特点,具有极大的发展潜力。目前针对 TEA 作用机制的相关研究主要集中在动物实验。TEA 可能通过抗炎镇痛、调节自主神经功能和胃肠激素表达、修复消化道黏膜屏障等机制治疗胃肠道疾病,其作用机制是否适用于人体仍需要大规模的临床研究加以证实。目前尚无针对特定消化道疾病的完整机制阐述,且 TEA 作用参数参差不齐,尚缺乏针对明确机制的刺激参数,不同作用部位的疗效也不尽相同,未形成系统化、规范化的治疗方案,这也为 TEA 在临床上的广泛应用带来一定的挑战。虽然当前针对 TEA 的临床试验涉及多种消化道疾病,但高质量、多中心的临床研究仍较少。大多数临床研究对机制的探讨局限于神经化学机制和自主神经功能方面,对于其抗炎镇痛机制和中枢神经系统等方面研究较少。未来需要更多高质量研究来探索和阐明 TEA 在胃肠道疾病中的作用及机制,进而丰富其临床应用。

[参考文献]

- [1] LIU J, CHEN H, WU D, et al. Ameliorating effects of transcutaneous electrical acustimulation at Neiguan (PC6) and Zusanli (ST36) acupoints combined with adaptive biofeedback training on functional outlet obstruction constipation[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8798974. DOI: 10.1155/2020/8798974.
- [2] ZHANG B, XU F, HU P, et al. Needleless transcutaneous electrical acustimulation: a pilot study evaluating improvement in post-operative recovery[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(7): 1026-1035. DOI: 10.1038/s41395-018-0156-y.
- [3] JOHNSON M I, PALEY C A, JONES G, et al. Efficacy and safety of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for acute and chronic pain in adults: a systematic review and meta-analysis of 381 studies (the meta-TENS study)[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(2): e051073. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-051073.
- [4] BELLOCCHI C, CARANDINA A, DELLA TORRE A, et al. Transcutaneous auricular branch vagal nerve stimulation as a non-invasive add-on therapeutic approach for pain in systemic sclerosis[J]. *RMD Open*, 2023, 9(3): e003265. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003265.
- [5] WU Q, ZHENG Y, YU J, et al. Electroacupuncture alleviates neuropathic pain caused by SNL by promoting M2 microglia polarization through PD-L1[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110764. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110764.
- [6] WAN K, JIA M, ZHANG H, et al. Electroacupuncture alleviates neuropathic pain by suppressing ferroptosis in dorsal root ganglion via SAT1/ALOX15 signaling[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(10): 6121-6132. DOI: 10.1007/s12035-023-03463-z.
- [7] DING Y Y, XU F, WANG Y F, et al. Electroacupuncture alleviates postoperative pain through inhibiting neuroinflammation via stimulator of interferon genes/type-1 interferon pathway[J]. *J Integr Med*, 2023, 21(5): 496-508. DOI: 10.1016/j.joim.2023.07.001.
- [8] FARMER A D, ALBUSODA A, AMARASINGHE G, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation prevents the development of, and reverses, established oesophageal pain hypersensitivity[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(6): 988-996. DOI: 10.1111/apt.15869.
- [9] ZHOU J Y, WANG J, NING B F, et al. Sustained ameliorating effects and autonomic mechanisms of transcutaneous electrical acustimulation at ST36 in patients with chronic constipation[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 1038922. DOI: 10.3389/fnins.2022.1038922.
- [10] ROSAS-BALLINA M, OLOFSSON P S, OCHANI M, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit[J]. *Science*, 2011, 334(6052): 98-101. DOI: 10.1126/science.1209985.
- [11] MATTEOLI G, GOMEZ-PINILLA P J, NEMETHOVA A, et al. A distinct vagal anti-inflammatory pathway modulates intestinal muscularis resident macrophages independent of the spleen[J]. *Gut*, 2014, 63(6): 938-948. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304676.
- [12] LIU S, WANG Z F, SU Y S, et al. Somatotopic organization and intensity dependence in driving distinct NPY-expressing sympathetic pathways by electroacupuncture[J]. *Neuron*, 2020, 108(3): 436-450. e7. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.07.015.
- [13] TORRES-ROSAS R, YEHIA G, PEÑA G, et al. Dopamine mediates vagal modulation of the immune system by electroacupuncture[J]. *Nat Med*, 2014, 20(3): 291-295. DOI: 10.1038/nm.3479.
- [14] LIU S, WANG Z, SU Y, et al. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis[J]. *Nature*, 2021, 598(7882): 641-645. DOI: 10.1038/s41586-021-04001-4.
- [15] LIU Z, GE Y, XU F, et al. Preventive effects of

- transcutaneous electrical acustimulation on ischemic stroke-induced constipation mediated via the autonomic pathway[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018, 315(2): G293-G301. DOI: 10.1152/ajpgi.00049.2018.
- [16] HU Y, ZHANG B, SHI X, et al. Ameliorating effects and autonomic mechanisms of transcutaneous electrical acustimulation in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. *Neuromodulation*, 2020, 23(8): 1207-1214. DOI: 10.1111/ner.13082.
- [17] MA G, HU P, ZHANG B, et al. Transcutaneous electrical acustimulation synchronized with inspiration improves gastric accommodation impaired by cold stress in healthy subjects[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(2): e13491. DOI: 10.1111/nmo.13491.
- [18] QIANG L, JIANG Y. Electroacupuncture for functional dyspepsia and the influence on serum ghrelin, CGRP and GLP-1 levels[J]. *World J Acupunct Moxibustion*, 2018, 28(2): 86-90. DOI: 10.1016/j.wjam.2018.06.004.
- [19] CHU D, CHENG P, XIONG H, et al. Electroacupuncture at ST-36 relieves visceral hypersensitivity and decreases 5-HT₃ receptor level in the colon in chronic visceral hypersensitivity rats[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2011, 26(5): 569-574. DOI: 10.1007/s00384-010-1087-2.
- [20] GE Z, DUAN Z, YANG H, et al. Home-based transcutaneous neuromodulation improved constipation via modulating gastrointestinal hormones and bile acids[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 2086163. DOI: 10.1155/2018/2086163.
- [21] ZHOU Y Y, WANNER N J, XIAO Y, et al. Electroacupuncture alleviates stress-induced visceral hypersensitivity through an opioid system in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(48): 7201-7211. DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7201.
- [22] MOGILEVSKI T, ROSELLA S, AZIZ Q, et al. Transcutaneous vagal nerve stimulation protects against stress-induced intestinal barrier dysfunction in healthy adults[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2022, 34(10): e14382. DOI: 10.1111/nmo.14382.
- [23] MAYER E A, AZIZ Q, COEN S, et al. Brain imaging approaches to the study of functional GI disorders: a Rome working team report[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(6): 579-596. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01304.x.
- [24] MAYER E A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(8): 453-466. DOI: 10.1038/nrn3071.
- [25] ZENG F, QIN W, MA T, et al. Influence of acupuncture treatment on cerebral activity in functional dyspepsia patients and its relationship with efficacy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(8): 1236-1247. DOI: 10.1038/ajg.2012.53.
- [26] SCLOCCO R, GARCIA R G, KETTNER N W, et al. Stimulus frequency modulates brainstem response to respiratory-gated transcutaneous auricular vagus nerve stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(4): 970-978. DOI: 10.1016/j.brs.2020.03.011.
- [27] MCINTIRE L K, MCKINLEY R A, GOODYEAR C, et al. Cervical transcutaneous vagal nerve stimulation (ctVNS) improves human cognitive performance under sleep deprivation stress[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 634. DOI: 10.1038/s42003-021-02145-7.
- [28] SUÁREZ-PEREIRA I, LLORCA-TORRALBA M, BRAVO L, et al. The role of the locus coeruleus in pain and associated stress-related disorders[J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 91(9): 786-797. DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.11.023.
- [29] LIU Z, LU D, GUO J, et al. Elevation of lower esophageal sphincter pressure with acute transcutaneous electrical acustimulation synchronized with inspiration[J]. *Neuromodulation*, 2019, 22(5): 586-592. DOI: 10.1111/ner.12967.
- [30] MENG L N, CHEN S, CHEN J D Z, et al. Effects of transcutaneous electrical acustimulation on refractory gastroesophageal reflux disease[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 8246171. DOI: 10.1155/2016/8246171.
- [31] YU Y, WEI R, LIU Z, et al. Ameliorating effects of transcutaneous electrical acustimulation combined with deep breathing training on refractory gastroesophageal reflux disease mediated via the autonomic pathway[J]. *Neuromodulation*, 2019, 22(6): 751-757. DOI: 10.1111/ner.13021.
- [32] ZHANG B, HU Y, SHI X, et al. Integrative effects and vagal mechanisms of transcutaneous electrical acustimulation on gastroesophageal motility in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(7): 1495-1505. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001203.
- [33] GUO Y, WEI W, CHEN J D. Effects and mechanisms of acupuncture and electroacupuncture for functional dyspepsia: a systematic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(19): 2440-2457. DOI: 10.3748/wjg.v26.i19.2440.
- [34] CHEN X, CHEN X, CHEN B, et al. Electroacupuncture enhances gastric accommodation via the autonomic and cytokine mechanisms in functional dyspepsia[J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(1): 98-105. DOI: 10.1007/s10620-022-07495-8.
- [35] HOU L, RONG P, YANG Y, et al. Auricular vagus nerve stimulation improves visceral hypersensitivity and gastric motility and depression-like behaviors via vago-vagal pathway in a rat model of functional dyspepsia[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(2): 253. DOI: 10.3390/brainsci13020253.
- [36] ZHU Y, XU F, LU D, et al. Transcutaneous auricular vagal nerve stimulation improves functional dyspepsia by enhancing vagal efferent activity[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320(5): G700-G711. DOI: 10.1152/ajpgi.00426.2020.

- [37] XIAO Y, XU F, LIN L, et al. Transcutaneous electrical acustimulation improves constipation by enhancing rectal sensation in patients with functional constipation and lack of rectal sensation[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2022, 13(5): e00485. DOI: 10.14309/ctg.000000000000485.
- [38] WU G J, XU F, SUN X M, et al. Transcutaneous neuromodulation at ST36 (zusanli) is more effective than transcutaneous tibial nerve stimulation in treating constipation[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2020, 54(6): 536-544. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001184.
- [39] CHEN Y, ZHAO Y, LUO D N, et al. Electroacupuncture regulates disorders of gut-brain interaction by decreasing corticotropin-releasing factor in a rat model of IBS[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 2019: 1759842. DOI: 10.1155/2019/1759842.
- [40] SONG Y F, PEI L X, CHEN L, et al. Electroacupuncture relieves irritable bowel syndrome by regulating IL-18 and gut microbial dysbiosis in a trinitrobenzene sulfonic acid-induced post-inflammatory animal model[J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(1): 77-90. DOI: 10.1142/S0192415X20500044.
- [41] GUO J, CHEN L, WANG Y H, et al. Electroacupuncture attenuates post-inflammatory IBS-associated visceral and somatic hypersensitivity and correlates with the regulatory mechanism of Epac1-Piezo2 axis[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 918652. DOI: 10.3389/fendo.2022.918652.
- [42] HU P, SUN K, LI H, et al. Transcutaneous electrical acustimulation improved the quality of life in patients with diarrhea-irritable bowel syndrome[J]. *Neuromodulation*, 2022, 25(8): 1165-1172. DOI: 10.1016/j.neurom.2021.10.009.
- [43] SHI X, HU Y, ZHANG B, et al. Ameliorating effects and mechanisms of transcutaneous auricular vagal nerve stimulation on abdominal pain and constipation[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(14): e150052. DOI: 10.1172/jci.insight.150052.
- [44] HUANG Z, LIN Z, LIN C, et al. Transcutaneous electrical acustimulation improves irritable bowel syndrome with constipation by accelerating colon transit and reducing rectal sensation using autonomic mechanisms[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(9): 1491-1501. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001882.
- [45] LIU Z, JIAO Y, YU T, et al. A review on the immunomodulatory mechanism of acupuncture in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 8528938. DOI: 10.1155/2022/8528938.
- [46] JIN H, GUO J, LIU J, et al. Anti-inflammatory effects and mechanisms of vagal nerve stimulation combined with electroacupuncture in a rodent model of TNBS-induced colitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 313(3): G192-G202. DOI: 10.1152/ajpgi.00254.2016.
- [47] 谭琰, 张小丽, 苏航, 等. 迷走神经电刺激对DSS诱导的结肠炎大鼠炎症因子与趋化因子及其受体的影响研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(9): 1031-1036. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2020.09.015.
- [48] HORTA D, LIRA A, SANCHEZ-LLOANSI M, et al. A prospective pilot randomized study: electroacupuncture vs. sham procedure for the treatment of fatigue in patients with quiescent inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(3): 484-492. DOI: 10.1093/ibd/izz091.
- [49] CHEN K B, LU Y Q, CHEN J D, et al. Transcutaneous electroacupuncture alleviates postoperative ileus after gastrectomy: a randomized clinical trial[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2018, 10(2): 13-20. DOI: 10.4240/wjgs.v10.i2.13.
- [50] WANG D, SHI H, YANG Z, et al. Efficacy and safety of transcutaneous electrical acupoint stimulation for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Pain Res Manag*, 2022, 2022: 7570533. DOI: 10.1155/2022/7570533.
- [51] ZHANG B, ZHU K, HU P, et al. Needleless transcutaneous neuromodulation accelerates postoperative recovery mediated via autonomic and immuno-cytokine mechanisms in patients with cholecystolithiasis[J]. *Neuromodulation*, 2019, 22(5): 546-554. DOI: 10.1111/ner.12856.
- [52] ZHU Y, LI X, MA J, et al. Transcutaneous electrical acustimulation improves gastrointestinal disturbances induced by transcatheter arterial chemoembolization in patients with liver cancers[J]. *Neuromodulation*, 2020, 23(8): 1180-1188. DOI: 10.1111/ner.13158.
- [53] LI M, XU F, LIU M, et al. Effects and mechanisms of transcutaneous electrical acustimulation on postoperative recovery after elective cesarean section[J]. *Neuromodulation*, 2020, 23(6): 838-846. DOI: 10.1111/ner.13178.
- [54] YU X, ZHANG F, CHEN B. The effect of TEAS on the quality of early recovery in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Trials*, 2020, 21(1): 43. DOI: 10.1186/s13063-019-3892-4.
- [55] YIN J, CHEN J, CHEN J D Z. Ameliorating effects and mechanisms of electroacupuncture on gastric dysrhythmia, delayed emptying, and impaired accommodation in diabetic rats[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298(4): G563-G570. DOI: 10.1152/ajpgi.00252.2009.
- [56] SAROSIEK I, SONG G, SUN Y, et al. Central and peripheral effects of transcutaneous acupuncture treatment for nausea in patients with diabetic gastroparesis[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2017, 23(2): 245-253. DOI: 10.5056/jnm16097.