

# 基于“胃不和则卧不安”分析经皮迷走神经刺激治疗炎症性肠病共病睡眠障碍的效应机制\*

解晓霞<sup>1,2</sup>, 张瑞环<sup>1</sup>, 姚震<sup>1</sup>, 何旭<sup>1</sup>, 杨正宁<sup>1</sup>, 陈钧<sup>3Δ</sup>

1 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2 北京中医药大学针灸推拿学院, 北京 102400;

3 陕西省中医医院, 陕西 西安 710000

**[摘要]** 从“胃不和则卧不安”理论入手, 探讨睡眠障碍与胃肠疾病相互影响的双向因果关系。认为炎症反应是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)与睡眠障碍的共同靶点, 并系统论证了皮耳迷走神经刺激治疗 IBD 共病失眠障碍的效应机制, 以期为治疗 IBD 共病睡眠障碍提供更多的临床诊疗思路。

**[关键词]** 炎症性肠病; 睡眠障碍; 胆碱能抗炎途径; 效应机制

**[中图分类号]** R269 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)03-0023-04

## Effect Mechanism Analysis of taVNS in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease with Sleep Disorder Based on "Gastric Disharmony Causes Sleep Restlessness"

XIE Xiaoxia<sup>1,2</sup>, ZHANG Ruihuan<sup>1</sup>, YAO Zhen<sup>1</sup>, HE Xu<sup>1</sup>, YANG Zhengning<sup>1</sup>, CHEN Jun<sup>3Δ</sup>

1 Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

2 School of Acupuncture and Massage, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China;

3 Shaanxi Provincial TCM Hospital, Xi'an 710000, China

**Abstract** On the foundation of "gastric disharmony causes sleep restlessness", the paper discusses the relationship between sleep disorder and gastrointestinal disease, both interacting as the cause and the results. Inflammation is the common target of inflammatory bowel disease (IBD) and sleep disorder, the effect mechanism of pilosebaceous vagus nerve stimulation in the treatment of IBD with sleep disorder was systematically substantiated so as to provide more ideas for clinical diagnosis and treatment for the diseases.

**Keywords** inflammatory bowel disease; sleep disorder; cholinergic anti-inflammatory pathway; effect mechanism

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是消化系统常见的慢性、反复性、炎症性疾病,严重影响患者的生活质量,而睡眠障碍作为IBD的常见共病之一,其共病机制尚未明确。临床治疗IBD多选择联合治疗为主要手段,但疗效欠佳,治疗费用高且服药时间长、患者依从性较差,部分患者病情加重。近年来,基于“胃不和则卧不安”的中医学理论,临床治疗联合调理脾胃功能治疗睡眠障碍取得了显著效果。现代医学研究认为,睡眠质量与免疫系统密切相关,睡眠障碍可引起全身性的炎症反应,而炎症反应作为反过来又会影响睡眠状况及IBD病情进展。迷走神经胆碱能抗炎途径(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)可以有效调节炎症反应,且已有多项研究证实迷走神经刺激(vagal nerve stimulation, VNS)治疗IBD的有效性、耐受性及安全性。此外,多项研究<sup>[1-3]</sup>表明,经皮耳迷走神经刺激(transcutaneous auricular VNS, taVNS)在抑郁症、系统性红斑狼疮、偏头痛的治疗中疗效显

著。前期研究<sup>[4-5]</sup>表明,taVNS具有VNS效果相当的疗效,taVNS可能通过CAP发挥抗炎作用。因此,taVNS作为一种无创性治疗方式,可能为治疗IBD共病睡眠障碍患者提供新的思路与方法。

### 1 “胃不和则卧不安”的中医理论渊源

《素问·逆调论篇》载:“阳明者,胃脉也,胃者,六腑之海,其气亦下行,阳明逆不得从其道,故不得卧也。”<sup>[6]185</sup>《灵枢·邪客》载:“今厥气客于五脏六腑则卫气独卫其外,行于阳,不得入于阴。行于阳则阳气盛,阳气盛则阳蹻满,不得入于阴,阴虚,故目不瞑。”<sup>[6]412</sup>脾胃不和,脾主升清功能失常,清阳不升,胃失降浊,气机升降失司,故而人不得安寐。脾为气血化生之源,胃主受纳腐熟水谷,若脾胃运化功能失常,水谷精微化生不足,则营气虚衰,卫气趁虚内入,营卫失和,阴阳失常,致使昼不精夜不寐。

### 2 IBD共病睡眠障碍的可能机制

**2.1 “胃不和”理论与IBD的对应关系** 《灵枢·本输》载:“大肠小肠,皆属于胃,是足阳明经也。”中

医学主要通过望、闻、问、切收集患者的资料进行辨证论治,且多以临床表现为根据来认识某一疾病。IBD表现为溃疡性结肠炎和克罗恩病两种形式,患者常出现腹痛、腹泻伴脓血便、体质量减轻等。根据IBD临床症状,中医学将其归于“痢疾”“腹痛”“泄泻”“肠痛”等范畴。中医学认为饮食不节、情志不遂等原因会导致脾胃损伤,迁延日久则脾胃虚弱,运化不利,聚湿生痰,郁久化热,湿热蕴肠,气机升降失司,出现脘腹痞塞不通,胀满疼痛、腹泻、腹胀肠鸣、黏液脓血便等,与西医学中IBD的临床症状基本相符。由此可见,中医学“胃不和”理论与IBD存在着某些对应关系。魏天贵等<sup>[7]</sup>研究发现,研究组采用益气健脾方联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗IBD疗效显著,能够有效降低炎症因子表达水平,改善IBD症状。陈来恩等<sup>[8]</sup>对肝胃不和型胃溃疡患者进行研究,试验组采用和胃消痞汤联合三联疗法治疗后,胃窦溃疡直径及胃体溃疡直径均小于常规组,患者纳差、胃脘胀痛等症状积分均低于常规组。上述研究论证了“和胃”理论对消化性炎症具有治疗作用,同时也论证了“胃不和”与IBD之间的对应关系。

**2.2 “卧不安”理论与炎症的关系** 中医学理论认为“卧不安”即睡眠障碍,主要表现为入睡困难、睡眠不深、醒后不易入睡、夜卧多梦等。现代医学已证实睡眠和免疫是双向关联的,睡眠被认为是炎症过程和免疫系统相关的重要环境和行为因素。免疫系统激活会改变睡眠,而睡眠又会影晌身体防御系统的适应性。睡眠严重不足可导致外周及中枢神经系统发生免疫炎症反应,外周神经系统产生的促炎信号可以与中枢神经系统相互作用,改变中枢神经系统活动并调节睡眠。部分细胞因子可作用于迷走神经,迷走神经投射到多个参与睡眠调节的大脑区域,从而调节睡眠。研究表明,充足的睡眠能够增强机体免疫功能<sup>[9]</sup>。睡眠障碍会对机体免疫系统产生负面影响,睡眠剥夺会导致促炎和抗炎细胞因子水平之间的免疫失衡。在睡眠剥夺模型小鼠血清中,促炎细胞因子如白介素 $1\beta$ (interleukin- $1\beta$ , IL- $1\beta$ )、IL-6和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )及C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)表达水平均升高<sup>[10]</sup>。长期睡眠障碍也会引起慢性、全身性炎症反应,从而导致与炎症反应相关的全身性疾病。反之,部分细胞因子又可参与睡眠调节,改变睡眠模式。睡眠障碍和免疫系统之间的相互作用,形成一个恶性循环,可能导致永久性炎症。实验性睡眠剥夺研究显示,连续几夜部分睡眠障

碍可引起血浆中CRP和IL-6水平升高<sup>[11]</sup>,而睡眠缺乏会增加促炎因子如IL- $1\beta$ 及TNF- $\alpha$ 的产生及释放。此外,微生物感染刺激免疫系统也会引发炎症反应,在炎症反应时期机体感到疲惫,则会增加睡眠欲望,睡眠质量的保障有助于反馈到免疫系统,从而促进宿主防御并减轻机体炎症反应。免疫系统的各个成分容易受到睡眠影响,当睡眠时间和睡眠质量受到干扰,免疫系统的成分会发生变化,从而促进炎症反应。免疫系统激活会改变睡眠,睡眠异常也会影响免疫功能<sup>[12-13]</sup>。综上所述,调节免疫系统,抑制炎症反应可以有效改善睡眠障碍。

**2.3 炎症反应是IBD共病睡眠障碍的可能机制** 睡眠与胃肠道疾病之间的相互依存关系,包括免疫系统和炎症细胞因子在内的不同生理过程对睡眠的调节作用<sup>[14]</sup>。炎症细胞因子如TNF- $\alpha$ 、IL- $1\beta$ 和IL-6已被证明是导致睡眠障碍的重要原因。在睡眠剥夺类的睡眠障碍患者中,这些炎症细胞因子表达的水平明显上调。这些细胞因子表达水平的改变已在某些胃肠道疾病如IBD、胃食管反流、肝脏疾病和结肠直肠癌中得到证实。研究发现,IBD患者睡眠障碍的发生率远高于普通健康人群,约78%的IBD活动期患者存在睡眠障碍,且溃疡性结肠炎与克罗恩病患者无明显差异<sup>[15]</sup>。睡眠障碍可导致组织缺氧、氧化应激系统性炎症,从而导致炎症性细胞因子如TNF- $\alpha$ 、IL- $1\beta$ 和IL-6被激活。IBD中的睡眠障碍和慢性炎症可形成自我永续的反馈回路,IBD的慢性炎症使睡眠恶化,而睡眠减少则加剧了炎症细胞因子和炎症环境的产生。此外,睡眠中断也会导致炎症性疾病的发生<sup>[16]</sup>。MCLEAN等<sup>[17]</sup>研究发现,在右旋糖酐硫酸钠诱导的UC小鼠模型中,无论急性还是慢性睡眠剥夺都可能导致结肠炎恶化,这可能是因为对促炎性细胞因子(如IL-6和TNF- $\alpha$ )的敏感性增强所致。由此可见,炎症反应在IBD共病睡眠障碍中发挥着重要作用,有可能是IBD共病睡眠障碍的作用机制。

### 3 益生菌治疗IBD共病睡眠障碍的前景

现代医学尚未发现能够治愈IBD的药物和方法,临床主要采用免疫抑制剂(硫唑嘌呤、巯基嘌呤、甲氨蝶呤)和靶向生物制剂治疗。TNF- $\alpha$ 是IBD中的关键细胞因子,目前抗TNF- $\alpha$ 治疗是金标准疗法<sup>[18]</sup>。然而,药物治疗对部分IBD患者无效,并且有很多副作用<sup>[19]</sup>。可在基础治疗的同时给予IBD伴有睡眠障碍患者镇静催眠药,但长期服用镇静催眠药可出现耐药性、依赖性和戒断反应等。

因此,临床急需一种安全有效的抗炎路径治疗 IBD 共病睡眠障碍。

**3.1 迷走神经胆碱能抗炎途径** 迷走神经是由 80% 的传入纤维和 20% 的传出纤维组成的混合神经,也是生物体中最长的支配胃肠道的神经。迷走神经在全身和肠道局部均具有抗炎作用,VNS 可抑制肝脏中 TNF- $\alpha$  的合成,降低血清 TNF- $\alpha$  的表达水平,防止发生休克。乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)由迷走神经远端释放,能够降低脂肪酶诱导的促炎细胞因子,如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-18 的释放,这种神经免疫途径称为迷走神经效应“胆碱能抗炎途径”<sup>[20]</sup>。通过这种途径,迷走神经中的主要神经递质 ACh 可以减少促炎细胞因子的产生<sup>[21]</sup>,最终达到调节局部和全身性炎症反应的目的。研究证实,IBD 患者存在神经递质分泌障碍,迷走神经分泌的递质 ACh 可以明显抑制 IBD 的肠道炎症<sup>[22-23]</sup>。自主神经功能如交感神经功能增强、迷走神经功能减弱等,与 IBD 患者肠道炎症反应程度及病情进展密切相关<sup>[24-25]</sup>。迷走神经功能正常可以抑制促炎因子表达,并抑制炎症发展。当对迷走神经进行电刺激时,轴突末梢会分泌大量 ACh,从而进一步激活肠黏膜内各种炎性细胞,尤其是巨噬细胞的抗炎途径。动物模型研究发现,通过电刺激迷走神经及给予 ACh 可抑制促炎因子 TNF- $\alpha$  表达水平,减轻炎症反应,若迷走神经切断则会加重炎症反应<sup>[17]</sup>。

**3.2 taVNS 治疗 IBD 共病睡眠障碍的前景** VNS 通过诱导脾脏中的 T 细胞衍生 ACh,从而抑制 TNF- $\alpha$  的释放来调节炎症反应<sup>[26]</sup>。VNS 在不影响抗炎细胞因子的情况下抑制促炎细胞因子的产生。已有相关研究评估了 VNS 治疗 IBD 的效果,进一步证实了 taVNS 与 VNS 具有相似的作用,即 taVNS 可以激活 CAP。研究表明,迷走神经的耳廓分支是一种特殊的迷走神经分支,taVNS 可以抑制内毒素血症大鼠的促炎细胞因子表达水平,这与 VNS 的作用相似<sup>[6]</sup>。 $\alpha 7$ nAChR 拮抗剂  $\alpha$  银环蛇毒素可能会减弱 taVNS 对炎症反应的作用,表明 taVNS 可能通过 CAP 发挥抗炎作用。研究发现,经 CAP 激动剂治疗的结肠炎小鼠表现出更低的组织损伤严重性和髓过氧化物酶活性<sup>[26]</sup>。然而,用 CAP 拮抗剂治疗的结肠炎小鼠表现出更高的结肠髓过氧化物酶活性,并且组织损伤更严重,表明激活 CAP 可以抑制中性粒细胞浸入结肠黏膜,并减少结肠组织损伤。另一项研究发现,taVNS 可以预防内毒素血症,并抑制小鼠体内 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的释放<sup>[27]</sup>。

TNF- $\alpha$  是 IBD 关键细胞因子,也是影响睡眠障

碍的炎性细胞因子。电刺激或给予 ACh 能够激活迷走神经,抑制 TNF- $\alpha$  等促炎因子生成,从而抑制炎症反应。因此,taVNS 作为一种与 VNS 功效相似的生物调控手段,可通过抑制促炎因子 TNF- $\alpha$  的生成调节睡眠。综上所述,taVNS 可通过迷走神经治疗 IBD 共病睡眠障碍。

IBD 患者除表现为腹泻、腹痛等症状外,多数患者伴有睡眠障碍,这与中医学“脾胃不和”证的症状表现基本一致,可通过调理脾胃取得良好疗效。从“胃不和”与 IBD 的对应关系论治失眠,通过迷走神经 CAP 抑制肠道炎症,恢复肠道稳态,使脾胃调和,脾胃功能正常,则气机升降有常,气血调和、营卫出入有序,从而达到“阴平阳秘”的平衡状态,故而“胃和”则“神安”。基于神经系统和免疫系统在炎症调节中的双向相互作用,靶向抗炎途径引起研究者的关注。taVNS 作为一种安全的生物电神经调控技术,不仅可以抑制炎症反应,而且能够避免药物治疗引起的不良反应,具有替代或补充药物治疗的作用。此外,taVNS 也可用于治疗其他炎症性疾病,如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎和术后肠梗阻等。这为长期使用非药物和非侵入性疗法治疗疾病奠定了基础。

#### 4 小结

“胃不和则卧不安”理论将消化系统疾病和睡眠障碍紧密联系,睡眠障碍与胃肠疾病相互影响的双向因果关系也逐渐得到证实。在此理论指导下,中医通过“调胃”来实现“安神”的临床应用越来越多。基于“胃不和”与 IBD 的对应关系,taVNS 通过 CAP 抑制肠道炎症,恢复肠道稳态,从而使“胃和神安”。也进一步揭示了“炎症反应”是 IBD 共病睡眠障碍的可能机制。基于此机制分析,taVNS 极有可能作为 IBD 共病睡眠障碍治疗的有效手段。但目前关于 taVNS 的疗效,刺激参数,刺激的持续时间、强度和频率有待临床进一步探索。随着研究的不断深入,研究者对“胃不和则卧不安”这一经典理论会有更深刻的认识和理解,也会为 IBD 共病睡眠障碍的临床诊治及临床医师对于疾病的诊疗思路提供一种新的诊疗方案和诊治手段,同时也为其他炎症性疾病提供新的诊治思路。

#### 参考文献

- [1] XIAO X, HOU X, ZHANG Z, et al, Efficacy and brain mechanism of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for adolescents with mild to moderate depression: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Pediatr Investig*, 2020, 4(2):109-117.
- [2] ARANOW C, ATISH FREGOSO Y, LESSER M, et al, Transcu-

- taneous auricular vagus nerve stimulation reduces pain and fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, sham-controlled pilot trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(2): 203-208.
- [3] ZHANG Y, HUANG Y, LI H, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) for migraine: an fMRI study[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2021, 46(2): 145-150.
- [4] 刘儒鹏, 荣培晶. 耳甲部电针刺激与迷走神经刺激术对相关疾病差异性的研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(11): 1248-1249.
- [5] ZHAO Y X, HE W, JING X H, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation protects endotoxemic rat from lipopolysaccharide-induced inflammation[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 18(4): 627-633.
- [6] 佚名. 黄帝内经[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995.
- [7] 魏天贵, 党中勤, 赵长普, 等. 益气健脾方联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗炎症性肠病的临床研究[J]. *中国合理用药探索*, 2019, 16(12): 146-148.
- [8] 陈来恩, 郭甜甜, 韩飞翔, 等. 和胃消痞汤联合三联疗法辨治肝胃不和型胃溃疡的临床效果观察[J]. *中国合理用药探索*, 2020, 17(9): 51-54.
- [9] IRWIN M R, OLMSTEAD R, CARROLL J E. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 80(1): 40-52.
- [10] LANGE T, DIMITROV S, BORN J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 119(3): 48-59.
- [11] RANJIBARAN Z, KEEFER L, STEPANSKI E, et al. The relevance of sleep abnormalities to chronic inflammatory conditions[J]. *Inflamm Res*, 2007, 56(2): 51-57.
- [12] BESEDOVSKY L, LANGE T, HAACK M. The sleep-immune crosstalk in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(3): 1325-1380.
- [13] SOBOLEWSKA WLODARCZYK A, WLODARCZYK M, BANASIK J, et al. Sleep disturbance and disease activity in adult patients with inflammatory bowel diseases [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2018, 69(3): 10.
- [14] MARCUS S B, STROPLE J A, NEIGHBORS K, et al. Fatigue and health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7(5): 554-561.
- [15] TANG Y, PREUSS F, TUREK F W, et al. Sleep deprivation worsens inflammation and delays recovery in a mouse model of colitis[J]. *Sleep Med*, 2009, 10(6): 597-603.
- [16] BILLIET T, RUTGEERTS P, FERRANTE M, et al. Targeting TNF- $\alpha$  for the treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(1): 75-101.
- [17] MCLEAN L P, CROSS R K. Adverse events in IBD: to stop or continue immune suppressant and biologic treatment [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 8(3): 223-240.
- [18] BONAZ B, SINNIGER V, PELLISSIER S. Vagus nerve stimulation: a new promising therapeutic tool in inflammatory bowel disease[J]. *J Intern Med*, 2017, 282(1): 46-63.
- [19] BOROVIKOVA L V, IVANOVA S, ZHANG M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin[J]. *Nature*, 2000, 405(6785): 458-462.
- [20] BERNIK T R, FRIEDMAN S G, OCHANI M, et al. Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway[J]. *J Exp Med*, 2002, 195(6): 781-788.
- [21] WANG H, YU M, OCHANI M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$  subunit is an essential regulator of inflammation[J]. *Nature*, 2003, 421(6921): 384-388.
- [22] SYKES A P, BRAMPTON C, KLEE S, et al. An investigation into the effect and mechanisms of action of nicotine in inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Res*, 2000, 49(7): 311-319.
- [23] ANDERSSON U, TRACEY K J. Reflex principles of immunological homeostasis [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 313-335.
- [24] ROSAS BALLINA M, OCHANI M, PARRISH W R, et al. Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(31): 11008-11013.
- [25] PFEIFFER C J, QIU B, LAM S K. Reduction of colonic mucus by repeated short-term stress enhances experimental colitis in rats[J]. *J Physiol Paris*, 2001, 95(1-6): 81-87.
- [26] HONG G S, ZILLEKENS A, SCHNEIKER B, et al. Non-invasive transcutaneous auricular vagus nerve stimulation prevents postoperative ileus and endotoxemia in mice[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(3): 135-141.

收稿日期: 2024-08-11

\*基金项目: 陕西省人才推进计划项目(2017KJXX-84)。

作者简介: 解晓霞(1992—), 女, 硕士学位, 主治医师。研究方向: 抑郁症的临床诊治。

△通讯作者: 陈钧(1983—), 男, 博士学位, 硕士研究生导师, 主任医师。研究方向: 抑郁症的临床诊治。Email: chj2002819@163.com。