

慢性疲劳综合征发病机制及灸法治疗研究进展

骆州晓¹, 林玉芳², 金肖青²

1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江医院, 浙江 杭州 310053

[摘要] 通过查阅慢性疲劳综合征近 10 年来国内外相关研究, 总结分析了慢性疲劳综合征的发病机制及灸法治疗的相关机理, 发现灸法可通过调节肠道菌群数量、改善肠道屏障功能及微生物-脑-肠轴调控来治疗慢性疲劳综合征, 从而改善患者的临床症状, 但其确切的作用机制需进一步探究。

[关键词] 慢性疲劳综合征; 发病机制; 灸法; 文献综述

[中图分类号] R442.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 05-0196-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.05.052

Research Progress of Pathogenesis of Chronic Fatigue Syndrome and Treatment of Moxibustion

LUO Zhouxiao, LIN Yufang, JIN Xiaoqing

Abstract: By consulting related domestic and international researches on chronic fatigue syndrome in recent ten years, the authors summarized and analyzed the pathogenesis of chronic fatigue syndrome and the mechanism of moxibustion treatment, finding that moxibustion can treat chronic fatigue syndrome by adjusting the number of intestinal flora, improving intestinal barrier function and regulating microbiota-brain-gut axis to improve clinical symptoms of patients, but its exact mechanism needs further exploration.

Keywords: Chronic fatigue syndrome; Pathogenesis; Moxibustion; Literature review

慢性疲劳综合征(Chronic fatigue syndrome, CFS)是一种无器质性病变且广泛的致病性疾病, 其特征在于不明原因的疲劳持续至少 6 个月, 并伴有以下四种或更多种症状: 睡眠不足, 运动后长时间不适, 集中或短期记忆受损, 喉咙痛, 淋巴结肿大, 多关节和肌肉疼痛及头痛等症状^[1]。许多 CFS 患者伴有胃肠道反应, 其中肠易激综合征(IBS)发病率高达 92%, 但不仅限于 IBS 的发病^[2]。流行病学调查显示, CFS 发病率逐年呈上升趋势, 被认为是 21 世纪常见的疾病之一。按照美国疾病控制中心(CDC)报告, 美国约有 100~400 万人患有 CFS^[3], 其在全球成年人中的发病率大致为 0.07%~2.6%^[4]。一项对我国北方部分居民的调查显示, CFS 的发病率为 1.95%, 同亚洲其他国家的发病率接近^[5]。CFS 严重影响患者的生活质量及工作效率, 且耗费高昂的医疗费用。目前研究认为, CFS 的发病机制主要与感染、应激、神经系统、免疫系统及消化系统相互作用有关, 但其确切的发病机制仍未明确。治疗上主要应用抗抑郁药、类固醇药物、镇静催眠药物、免疫调节剂、抗病毒药物等对症治疗, 以缓解临床不适症状为主, 但疗效欠佳, 且长期用

药可致胃肠道功能紊乱、肝肾功能损害等不良反应^[6-8]。目前循证医学表明, 运动疗法和认知行为疗法对部分 CFS 患者有效^[9]。

古代中医文献中没有 CFS 的病名, 但对其相应的临床症状早有记载及研究, 与本病的临床表现非常相近, 大致可归属于虚劳、郁证、脏燥等范畴。中医学认为其病机主要为饮食失节、劳逸失度、起居失常、情志不遂等多种因素导致人体气血亏虚, 经脉运行不畅, 阴阳失衡, 五脏气化功能受损, 导致 CFS 的发病。在中医学特有的辨证论治和整体观念理论的指导下, 灸法治疗 CFS 疗效显著, 且绿色安全、无毒副作用, 在临床中越来越受到关注。以往的研究多从机体免疫调节角度来探究灸法治疗 CFS 的作用机制。近年来伴随着肠道菌群检测技术的提升和应用, 越来越多的研究者从灸法调节肠道菌群的角度来探讨其治疗 CFS 的作用机制。笔者通过查阅相关文献, 就其具体作用机制概述如下。

1 CFS 的发病机制

随着宏基因组和高通量测序新技术的进步, 已成功应用于

[收稿日期] 2017-09-19

[基金项目] 浙江省中医药管理局青年人才项目 (2017ZQ001)

[作者简介] 骆州晓 (1991-) 女, 硕士研究生, 研究方向: 针灸镇痛及免疫相关性调节。

[通信作者] 金肖青, Email: zjyjq@163.com。

复杂的肠道细菌生态系统的分析。有证据表明 CFS 与肠道菌群密切相关,具体表现在肠道菌群的多样性减少,双歧杆菌水平较低,需氧细菌水平较高;另一方面发现,有氧肠球菌计数越高,神经和认知缺陷越严重,包括紧张,记忆丧失,健忘和混乱等症状^[10]。因此越来越多的研究者将探究 CFS 的发病机制关注于肠道菌群,致力于通过调节肠道菌群来研究新的治疗手段。虽然目前 CFS 病理生理学尚未完全阐明,研究发现 CFS 发病与以下 3 种机制可能相关。

1.1 肠道黏膜屏障破坏 肠黏膜是肠上皮黏液和紧密连接蛋白层对细菌和外来抗原产生物理屏障,肠上皮壁的微小损伤可能通过菌群的变化而发生,并且肠上皮通透性可能增加^[11]。CFS 患者的肠道益生菌数量减少而致病菌数量增多,致病菌可直接破坏肠黏膜屏障,加强肠道通透性,导致 CFS 症状的出现。另有实验发现,部分 CFS 患者血浆中的促炎细胞因子如白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-8(IL-8),白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平升高,机体的全身炎症反应激活,导致肠道渗透性增加而引起共生细菌易位和增殖,当机体处于应激状态时,体外抗原及微生物可过度进入肠道黏膜,导致黏膜屏障被破坏,同时肠道出现低度炎症^[12]。例如大鼠的慢性避水应激试验中显示大鼠在应激状态下,肠上皮细胞对细菌的黏附力增强,且出现易位至肠细胞和固有层内的细菌^[13]。还有研究证实,肠道微生物数量、种类的改变及肠屏障功能的障碍使通过的内毒素(LPS)增加,使革兰氏阴性杆菌易位而导致出现 CFS 的症状^[14]。肠道的炎症反应导致黏膜完整性的丧失及肠道黏膜屏障的破坏可能是 CFS 的发病机制之一。

1.2 肠道免疫功能障碍 70%以上的免疫细胞位于肠内^[15]。肠道免疫系统的重要功能是控制细菌暴露于宿主组织,从而减少病变发生的可能。这发生在两个不同的水平:首先,通过减少肠细菌和上皮细胞表面(分层)之间的直接接触;第二,通过将进入黏膜的细菌限制在肠道部位并限制其暴露于全身免疫区域(分隔)。研究表明,大量共生肠道微生物过度进入肠道黏膜后,刺激肠道黏膜的先天免疫应答,导致全身细胞因子活化,释放多种炎症因子,使肠黏膜处于持续性低度炎症状态,同时致病菌及其抗原大量通过肠黏膜并发生过度免疫,引起免疫细胞如肥大细胞的增殖、活化,产生全身免疫活化状态,导致肠道功能异常^[16]。与健康的正常人群相比,CFS 患者具有过度产生促炎细胞因子的倾向。例如,IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 水平的升高,这些细胞因子在动物研究中发现可直接向大脑发出信号,引起强烈类似于 CFS 症状的“疾病行为”,特别是减少运动和活动,改变食物和水分摄入,影响睡眠和认知,而在人体内,全身产生的促炎细胞因子如 IL-6、TNF- α 通常诱导全身性炎症反应,其中主要症状之一是严重疲劳^[17]。而肠道黏膜上的免疫细胞作为第一道免疫防线,能对来自黏膜表面的各种抗原作出诸如免疫耐受,免疫清除或免疫排斥等反应,从而减轻

CFS 的症状反应。研究发现,共生于肠道的免疫细胞和黏膜表面细菌抗原相互作用是 CFS 发生的免疫机制之一^[18]。

1.3 微生物-脑-肠轴通路调控 越来越多的研究证据表明,微生物群可以通过尚未完全定义的机制和分子介导体,通过免疫、神经和内分泌途径与神经系统进行通信,这可能对认知功能和行为产生影响^[19]。肠道微生物群的变化可以调节外周和中枢神经系统,导致大脑功能的改变,证实微生物群-脑-肠轴的存在^[20-21]。一项动物实验发现,无菌特异性小鼠的移植其他类别小鼠粪便后,增加探索性行为,表明焦虑减轻,并增加脑源性神经营养因子的海马水平,证实了肠道菌群对神经元的生长、分化和成熟至关重要^[22]。有研究发现肠道菌群影响肠神经系统,这种作用可能有助于大脑传入信号,影响中枢神经系统,调节人体情绪^[23]。另有研究显示,肠道微生物也通过迷走神经将肠道菌群释放信号传递给神经系统,最终通过神经系统调控机体的精神、情绪等通道^[24]。

另外,5-羟色胺(5-HT)是一种重要的神经递质,对微生物-脑-肠起重要作用。其最初是从血清和胃肠道中分离出来的,且在这些组织中的含量高达人体 5-HT 总量的 95%以上,对调节肠道功能起重要作用,主要参与肠道内分泌和肠蠕动的调节以及疼痛的感知^[25]。有研究发现,其对情绪与认知的神经系统调控也起重要作用,证实与 CFS 密切相关^[26]。另有研究发现,肠道菌群紊乱可导致 5-HT 水平失衡,使用益生菌制剂可调节 5-HT 水平,从而消除疲劳等 CFS 症状^[27]。总的来说,肠道微生物可通过 5-HT 水平来调控微生物-脑-肠轴发挥作用,影响神经系统支配情绪及认知等症状。目前微生物-脑-肠轴如何准确在 CFS 发病中发挥作用尚未完全解开,但未来可将微生物-脑-肠轴的调控作为治疗 CFS 的新靶点。

2 灸法治疗 CFS 的作用机理

灸法是中国传统医学的特色疗法之一,借助灸火的热力和艾叶的药力以刺激经络腧穴,通过温经散寒、扶阳固脱、消癥散结、防病保健等作用达到防治疾病的目的。《医学入门》云:“药之不及,针之不到,必须灸之。”《扁鹊心书》载:“保命之法,灼艾第一,丹药第二,附子第三。”说明灸法在治疗疾病中的重要作用及地位。现代医学研究表明,艾叶燃烧间接产生一种有效并适合机体的红外线辐射,其温热效应首先刺激皮肤传感器,根据物理学原理,一般远红外线能直接作用于人体的较浅部位,靠传导而扩散热量;同时产生的近红外线较短,能量强,直接渗透到深层组织,穿透机体的深度可达 10 mm 左右,并通过毛细血管网传到更广泛的部位,而为人体所吸收^[28]。灸法其持续而强烈的作用,故对慢性、顽固性、虚劳性的疾病更为适用。

灸艾的温热刺激首先作用于皮肤的感受器,通过神经反馈机制,激发神经系统机能;同时艾灸产生的红外线辐射可为机体细胞代谢活动、免疫功能提供必要的能量。有研究者发现,CFS 患者往往伴随肠道黏膜破坏,肠道致病菌大量进入肠道

内,导致肠道黏膜的通透性增加,肠道菌群的数量及种类失调。大量研究证实,灸法通过产生的近辐射热深入作用体内,调节肠道菌群的数量及种类,纠正肠道菌群紊乱,改善CFS症状^[29-33]。同时有研究证实,艾灸通过抑制胃黏膜局部组织转化生长因子- α (TGF- α)、IL-1 β 、IL-12等细胞因子的释放,促进机体IL-10释放,从而减轻胃黏膜炎症反应^[34-35]。杜燕等^[36]研究发现,艾灸可通过上调胃黏膜细胞HSP70的表达,抑制炎症浸润,降低血清中炎症细胞因子的含量,从而减轻胃黏膜损伤程度。以上研究证实,灸法通过红外线辐射和温热力作用至肠道,修复胃肠道的黏膜屏障,减轻炎症反应,从而改善肠道免疫功能,缓解CFS症状,这可能是灸法治疗CFS的作用机制之一。

另有研究报道,CFS患者海马组织中的5-HT含量明显下降,可能与患者出现疲劳、焦虑等症状相关^[37]。通过对小鼠模型进行实验研究,结果发现灸法通过影响5-HT受体RNA的表达,提高5-HT摄取,增加大脑中5-HT含量,缓解CFS患者的临床症状;另一方面表明可通过机体5-HT水平直接影响微生物-脑-肠轴,对中枢神经系统进行调控来改善CFS的症状^[38]。这也可能是灸法治疗CFS的作用机制之一。

3 小结与展望

随着经济迅速发展,人们的工作及生活压力的加重,CFS发病率逐年升高,成为威胁人类健康的隐形杀手。然而目前其病因及发病机理尚未完全明确,缺乏特异性的治疗手段。灸法在治疗CFS方面疗效显著,越来越广泛地被应用于临床治疗CFS中^[39-40]。目前灸法治疗CFS的研究中发现,可通过调节肠道菌群的种类及数量来修复肠道黏膜屏障,以及提高5-HT水平来调节微生物-脑-肠轴通路。但目前此方面临床研究及机制研究较少,希望未来进一步揭示灸法治疗CFS的机制,为临床灸法治疗CFS提供更为充足而可靠的理论基础。

[参考文献]

- [1] Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study International Chronic Fatigue Syndrome Study Group[J]. *Annals of Internal Medicine*, 1994, 121(12): 953.
- [2] Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder [J]. *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160(2): 221-227.
- [3] Centers for Disease Control and preventin, USA. Chronic fatigue syndrome [EB]. <http://www.cdc.gov/cfs>, 2009-04-28.
- [4] Ranjith G. Epidemiology of chronic fatigue syndrome [J]. *Occupational Medicine*, 2005, 55(1): 13-19.
- [5] 张蓉,李峰,陈洁,等.慢性疲劳综合征流行特征的研究[J].*中国康复医学杂志*, 2004, 19(4): 296-297.
- [6] Rowe PC, Calkins H, Debusk K, et al. Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2001, 285(1): 52.
- [7] Hickie IB, Wilson AJ, Wright JM, et al. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of moclobemide in patients with chronic fatigue syndrome [J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2000, 61(9): 643-648.
- [8] Mckenzie R, Reynolds JC, O'Fallon A, et al. Decreased bone mineral density during low dose glucocorticoid administration in a randomized, placebo controlled trial [J]. *Journal of Rheumatology*, 2000, 27(9): 2222.
- [9] 金玉莲,黄海晓,赵娜,等.认知行为疗法在慢性疲劳综合征康复中的应用效果 [J]. *浙江医学*, 2017, 39(12): 1036-1038.
- [10] Frémont M, Coomans D, Massart S, et al. High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of intestinal microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients [J]. *Anaerobe*, 2013, 22: 50-56.
- [11] Borre YE, O'Keeffe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders [J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2014, 20(9): 509-518.
- [12] Scully P, Mckernan DP, Keohane J, et al. Plasma Cytokine Profiles in Females With Irritable Bowel Syndrome and Extra-Intestinal Co-Morbidity [J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2010, 105(10): 2235-2243.
- [13] Chen C, Brown DR, Xie Y, et al. Catecholamines modulate Escherichia coli O157: H7 adherence to murine cecal mucosa [J]. *Shock*, 2003, 20(2): 183-188.
- [14] Maes M, Mihaylova I, Leunis JC. Increased serum IgA and IgM against LPS of enterobacteria in chronic fatigue syndrome (CFS): indication for the involvement of gram-negative enterobacteria in the etiology of CFS and for the presence of an increased gut-intestinal permeability [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2007, 99(3): 237-240.
- [15] Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health [J]. *Médecine Et Maladies Infectieuses*, 2014, 44(1): 1-8.
- [16] 张霞,蒋欢欢,赵汉清,等.益生菌联合针灸对腹泻型肠易激综合征患者炎症因子的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2016, 45(18): 2150-2152.
- [17] Fletcher MA, Zeng XR, Barnes Z, et al. Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2009, 7(1): 1-8.

- [18] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2008, 9(1): 46–56.
- [19] Kosiewicz MM, Zirnheld AL, Pascale A. Gut microbiota, immunity, and disease: A Complex Relationship [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2011, 2(1): 180–190.
- [20] Grenham S, Clarke G, Cryan JF, et al. Brain Gut Microbe Communication in Health and Disease[J]. *Frontiers in Physiology*, 2011, 2: 94–108.
- [21] Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic [J]. *Biological Psychiatry*, 2013, 74(10): 720–726.
- [22] Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS[J]. *Cellular & Molecular Life Sciences Cmls*, 2013, 70(1): 55–69.
- [23] Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2012, 9(5): 286.
- [24] Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice[J]. *Gut*, 2011, 60(3): 307.
- [25] Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141: 599–609.
- [26] Gershon MD. Review article: serotonin receptors and transporters—roles in normal and abnormal gastrointestinal motility[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2004, 20(s7): 3–14.
- [27] Maes M, Ringel K, Kubera M, et al. In myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, increased autoimmune activity against 5-HT is associated with immunoinflammatory pathways and bacterial translocation[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2013, 150(2): 223–230.
- [28] Sjögren K, Engdahl C, Henning P, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice [J]. *Journal of Bone & Mineral Research the Official Journal of the American Society for Bone & Mineral Research*, 2012, 27(6): 1357–1367.
- [29] 杨华元, 刘堂义. 艾灸疗法的生物物理机制初探[J]. *中国针灸*, 1996, 16(10): 17–18.
- [30] 张建, 赵静. 隔姜灸治疗糖尿病腹泻的临床疗效及其对肠道菌群的影响[J]. *中西医结合研究*, 2016, 8(3): 118–120.
- [31] Wang Shudong, Cheng Zedong, Jin Di, et al. Moxibustion at front-mu point of abdomen for intestinal dysbacteriosis in rats[J]. *Journal of Acupuncture and Tuina Science*, 2011, 9(1): 21–25.
- [32] 成泽东, 陈以国, 张涛. 温和灸神阙穴对慢性疲劳大鼠肠道菌群的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2013, 32(1): 56–58.
- [33] 江杨洋, 王旭东, 王冰, 等. 有机食物与麦粒灸对大鼠肠道菌群多样性的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(31): 4800–4806.
- [34] 林亚平, 封迎帅, 史冬梅, 等. 艾灸对Hp胃炎大鼠胃组织炎性细胞因子表达的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(9): 900–904.
- [35] 侯艳玲. 艾灸对Hp胃炎大鼠细胞因子的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013.
- [36] 杜燕, 易受乡, 林亚平, 等. 艾灸对急性胃黏膜损伤大鼠热休克蛋白与相关炎性细胞因子的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2010, 29(5): 269–272.
- [37] Bassi N, Amital D, Amital H, et al. Chronic fatigue syndrome: characteristics and possible causes for its pathogenesis[J]. *Israel Medical Association Journal*, 2008, 10(1): 79–82.
- [38] 毛翔, 孙兴华, 张蕴. 艾灸对多因素致慢性疲劳大鼠海马5-HT_{1A}受体mRNA表达干预的实验研究[J]. *针灸临床杂志*, 2013, 29(7): 86–88.
- [39] 夏德鹏, 陈培芳, 杜培学, 等. 穴位埋线配合隔姜灸治疗脾肾阳虚型慢性疲劳综合征的疗效分析及其对T淋巴细胞亚群和NK细胞活性的影响[J]. *中国针灸*, 2017, 37(8): 814–818.
- [40] 陈秀玲, 徐凯, 周杰, 等. 艾灸关元、气海穴治疗慢性疲劳综合征临床观察[J]. *新中医*, 2011, 43(2): 109–110.

(责任编辑: 冯天保)