



基于磁共振的肠易激综合征脑-脊-肠轴异常及针刺治疗机制探索

王晨曦¹, 孔亚卓^{2,3*}, 刘继欣^{1*}

1. 西安电子科技大学生命科学技术学院, 西安 710126

2. 中国科学院行为科学重点实验室(中国科学院心理研究所), 北京 100101

3. 中国科学院大学心理学系, 北京 100049

* 联系人, E-mail: kongyz@psych.ac.cn; liujixin@xidian.edu.cn

2024-04-06 收稿, 2024-05-13 修回, 2024-07-31 接受, 2024-09-04 网络版发表

国家重点研发计划(2022YFC3500603)资助

摘要 肠易激综合征是由脑-肠交互紊乱引发的功能性胃肠疾病,以腹痛、腹胀、排便习惯改变为主要症状,影响全球5%~10%的人口。当前治疗主要集中于缓解患者腹痛和改善其排便习惯,但药物疗效有限且可能引发不良反应。针刺作为补充与替代疗法,在治疗肠易激综合征方面展现出潜力。尽管临床试验证实了针刺的治疗效果,但由于其生物学机制仍不明确,因此在全球医学界存在争议。脊髓在脑-肠交互中扮演着重要角色,磁共振成像技术的发展为深入探索基于脑-脊-肠轴的肠易激综合征发病机制和针刺起效机制提供了新的视角。本文综述了基于磁共振的肠易激综合征脑-脊-肠轴互动异常以及针刺治疗的相关研究。尽管目前在该病的发病机制和针刺治疗方面有所突破,但仍存在诸多不足。现有针对脊髓的影像研究仍显匮乏,这限制了我们对该病发病机制和针刺治疗机制的全面理解。未来应加强对脊髓影像的研究,深入剖析脑-脊-肠轴通路的作用机制,以期揭示该病的发病机理及针刺治疗的起效机制提供科学依据。此外,现有的针刺对肠易激综合征影响的研究多偏重于现象描述与数据对比,缺乏与神经科学疼痛理论的结合。未来应注重与疼痛理论相融合,深入探讨针刺对疼痛传导与处理关键通路的影响,以期阐明针刺镇痛的复杂机制,进一步推动针刺治疗的应用。

关键词 肠易激综合征, 针刺, 磁共振, 脑-脊-肠轴

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛、腹胀、排便习惯改变和(或)大便形态改变为主要临床表现的功能性胃肠疾病^[1],是全球范围内最常见的脑-肠相互作用紊乱症之一,在大多数西方国家和中国的患病率在5%~10%之间^[2]。女性患肠易激综合征的可能性是男性的1.5~3.0倍^[3]。与轻度或中度症状的肠易激综合征患者相比,重度症状的肠易激综合征患者更愿意承担重大的药物风险,甚至愿意接受1%的猝死风险,以换取99%的使用实验性药物治愈的机会^[4]。

当前主流的治疗手段主要集中于缓解患者的腹痛和改善其排便习惯,鉴于患者症状及严重程度的多样性,临床上还需根据具体情况灵活运用内脏镇痛剂、促动力药、止泻药、抗抑郁药物等多种药物治疗^[5]。然而,药物治疗对于患者整体症状的改善效果有限,多数治疗药物伴随着不良反应的风险^[6]。许多患者为获得更好的治疗效果,转向选择补充与替代疗法进行治疗。针刺是中国传统医学中最具特色的治疗方法之一,世界卫生组织认定针刺是治疗功能性胃肠病的有效手段^[7]。

引用格式: 王晨曦, 孔亚卓, 刘继欣. 基于磁共振的肠易激综合征脑-脊-肠轴异常及针刺治疗机制探索. 科学通报, 2025, 70: 959–967

Wang C X, Kong Y Z, Liu J X. Exploration of brain-spinal cord-gut axis abnormalities and the mechanism of acupuncture therapy in irritable bowel syndrome based on magnetic resonance imaging (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 959–967, doi: 10.1360/TB-2024-0377

近年来,国内外大量临床试验也肯定了针刺治疗肠易激综合征的疗效^[8,9]。尽管针刺疗法在治疗肠易激综合征方面已展现出一定潜力,但目前从生物学角度证实其疗效的确凿证据仍然不足,这导致针刺在全球医学界仍存在一定争议。近年来,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术的飞速发展为研究肠易激综合征的发病机制及针刺治疗的中枢作用机制提供了新的契机。研究人员借助磁共振成像技术^[10],力图深入探究针刺疗法缓解肠易激综合征症状的生物学原理,以期为该治疗方法的科学性和疗效提供坚实支撑。然而,当前影像学研究主要聚焦于大脑结构与功能的变化,相对忽视了脊髓结构功能与肠易激综合征之间的紧密联系。脊髓是中枢神经系统的重要组成部分,它在疼痛感知、肠道动力学调节以及情绪反应等多个与肠易激综合征相关的过程中都起着关键作用。忽略脊髓在肠易激综合征发病机制中的重要性,可能会制约我们对该疾病全面而深入的理解,同时也可能妨碍我们更深入地探究针刺治疗肠易激综合征的作用机理。

1 肠道-大脑交互系统

肠神经系统(enteric nervous system, ENS)是一个错综复杂的网络,由多样化的内在肠神经元和神经胶质细胞组成,它们紧密地镶嵌在肠道的黏膜层、环肌层和纵肌层之间。这个网络涵盖了运动神经元、内在初级传入神经元以及中间神经元。几乎在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中发现的所有神经递质类别,在肠神经系统中也有体现^[11]。这些神经元被精巧地组织为两个相互交织的网络:肌间神经丛和黏膜下神经丛,它们以协同的方式精准地调控肠道的运动和分泌功能。不同种类的神经元通过独特的神经递质和调节剂的组合来实现化学编码,其中许多递质和调节剂在中枢神经系统中也广泛存在^[12]。在肠道内,肠神经系统与肠道免疫系统、内分泌系统、胶质细胞和上皮细胞紧密相连,构成肠道连接组。在肠道外,肠神经系统通过脊髓和迷走神经传入纤维以及节后交感神经和迷走神经传出纤维与脊髓、脑干和大脑相连^[13]。具体而言,肠神经系统通过两条不同的传入神经通路将肠道信息传递到中枢神经系统^[14]。在大多数情况下,肠道产生的不适感,如腹胀和紧迫感,是通过背根神经节中的外在初级传入神经元过程检测到的,并通过脊神经传递到中枢神经系统^[15]。相比之下,监测营养素组成和胃容量的胃肠道传感器通过外在初级传入神经元的迷

走神经过程向中枢神经系统传递无痛信息,从而产生饱腹感和恶心等感觉^[16]。当大脑接收到需要调节肠道功能的信号时,会通过不同的神经通路传递指令以调节肠道的各项功能^[14]。其中,迷走神经传出纤维将大脑的调控指令传递到肠道,调节肠道的运动、分泌以及免疫功能。而节后交感神经在应激或紧急情况下更为活跃,它可以通过调节肠道血管的收缩和舒张来影响肠道的血流灌注。此外,脊髓则主要负责将大脑的运动指令传递到肠神经系统,从而调控肠道的运动功能。这一系列复杂的神经连接和信息传递过程,构成了肠道与大脑之间紧密的交互网络。值得注意的是,虽然肠神经系统能够在没有中枢神经系统输入的情况下调节所有胃肠道功能,但中枢神经系统(大脑和脊髓)在调节肠道行为方面具有很强的调节功能^[17]。

越来越多的研究与临床观察支持大脑在生成和维持肠易激综合征症状中的关键作用。肠易激综合征患者除了肠道症状外,还可能伴有其他非肠道症状,例如对突发且难以控制的腹泻发作产生过度担忧和恐惧,以及出现焦虑和抑郁情绪。系列临床前及临床研究均证明:这些社会心理压力因素显著影响肠道屏障的正常功能,并减少肠道微生物的多样性^[18]。这种影响可能促进肠道感觉传入神经元的敏化,并增加伤害性感受输入至大脑的信号传递^[19]。这种改变可能形成一种适应不良的稳态,其特征在于情绪处理相关脑区的兴奋性异常增高,并导致大脑情绪处理通路的结构特性发生改变^[20],这可能是疾病症状发展倾向的指标。因此,大脑的情绪处理通路可能影响个体对压力性事件的感知,其改变可能导致个体对肠易激综合征的躯体症状更为敏感,或影响个体对治疗的反应^[21]。现有的脑科学研究揭示,肠易激综合征患者的中枢神经系统中,与情绪唤醒、中枢自主控制、中枢执行控制以及感觉运动处理相关的区域及其相应的脑网络可能存在功能和结构的异常^[10]。这些中枢神经系统的异常为解释患者所表现出的多种信息处理异常提供了合理的神经生物学基础,例如,应激超反应、威胁评估偏见、认知不灵活性、自主超唤醒、症状聚焦注意力^[22,23]。

2 基于磁共振影像的肠易激综合征中枢神经系统异常

2.1 脑磁共振成像

磁共振成像技术^[24]是当前神经科学领域中对中枢

神经系统进行非侵入性研究的核心医学影像手段。功能磁共振成像(functional MRI, fMRI)技术则能够通过探测血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)信号,通过对大脑血流和血氧代谢的细微变化进行高灵敏度检测,间接地揭示中枢神经系统在静息状态以及执行特定任务时神经元的活动模式。功能磁共振成像技术不仅可以用于探索正常大脑的功能组织和认知过程,还可以用于研究各种神经系统疾病对大脑功能的影响。结构磁共振成像(structural MRI)侧重于描绘中枢神经系统的精细解剖结构,提供大脑组织的形态学信息,包括灰质和白质的分布、脑室的形态以及可能存在的结构异常。通过这些高分辨率的结构图像,研究者能够深入了解大脑不同区域的结构特征(厚度、体积、灰质和白质密度等)。扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)则是一种能够揭示大脑白质纤维束微观结构和连通性的高级磁共振技术。它通过测量水分子在脑组织中的扩散运动,生成扩散张量图,从而描绘出白质纤维束的走向、密度和白质完整性等信息。它可以用于研究大脑不同脑区的结构连接模式,可用于评估各种神经系统疾病对白质纤维束的损害程度和范围。近年来,随着磁共振成像技术的不断革新与分析方法的日益完善,其在肠易激综合征患者脑的结构与功能异常研究中应用愈发广泛且深入。研究者们能够全方位、多层次地探究肠易激综合征对大脑神经元活动、形态结构以及白质纤维束连通性等方面的影响,为揭示该疾病的神经机制和治疗策略提供了强有力的支持。

2.2 肠易激综合征患者脑功能、结构异常

在神经系统中,疼痛信号的传导通常涉及两条主要路径:上行疼痛调节通路和下行疼痛调节通路^[25]。上行通路在疼痛感知中扮演关键角色,负责将身体遭受的疼痛刺激从外周感受器经脊髓传递到大脑^[25]。当身体受到有害刺激时,痛觉感受器将有害刺激转化为神经冲动,并通过初级传入神经纤维传递到脊髓背角。在脊髓背角,疼痛信号经历初步的加工和整合后,沿着脊髓丘脑束等上行纤维传递到脑干。丘脑中的神经元接收来自脑干和其他脑区的疼痛信息,将其加工成更为复杂的感知表征,并最终投射至大脑皮层。大脑皮层接收并整合来自丘脑的疼痛信息,形成主观疼痛体验^[26,27]。一旦上行疼痛调节通路的信号到达躯体感觉皮层,便会触发下行疼痛调节通路。下行通路在疼痛感

知的调节中发挥着至关重要的作用,它负责将大脑接收到的疼痛信号经脊髓向下传递至反射器官,从而使个体能够对疼痛做出适当的反应^[25]。下行疼痛调节通路的输入来自多个脑区,包括下丘脑、杏仁核和前扣带皮层内侧部等。这些区域将信号传递至中脑导水管周围灰质,并从导水管周围灰质输出至延髓。延髓头端腹内侧的神经元投射至脊髓或延髓背角,可直接或间接增强或减弱伤害性信息的传递,从而改变个体的疼痛体验^[27]。上行疼痛调节通路与下行疼痛调节通路在疼痛处理过程中相互作用,它们通过一系列复杂的神经机制共同调控疼痛感知的生成与表达,确保生物体能够对疼痛刺激做出恰当的反应。肠易激综合征的病理生理学特征与这种双向疼痛调节机制密切相关,表现为双向脑-肠轴紊乱^[10]。无论是肠道(自下而上)还是大脑(自上而下)的神经系统发生改变,都可能导致肠易激综合征的症状^[10]。

针对肠易激综合征患者的神经影像学研究发现,患者在多个脑区存在异常。这些异常涉及、情绪唤醒、中枢自主控制、中枢执行控制以及感觉运动处理等多个方面。突显网络(salience network, SN)主要包括前脑岛和背侧前扣带皮层^[28],该网络能够协调并调整对体内平衡扰动(包括内部及环境因素)的生理和行为响应^[29]。内脏输入到突显网络的情感动机成分汇聚于前脑岛,与背侧前扣带皮层协同进行反应选择和冲突监测^[29]。在肠易激综合征患者的研究中,控制性直肠扩张已被证实会导致突显网络的参与度增加,这与情感、情绪和唤醒过程的增强有关^[30,31]。一项研究发现,与健康对照组相比,肠易激综合征患者背侧前扣带皮层中神经激肽-1受体(neurokinin 1 receptor)的可用性降低,并且降低程度与肠易激综合征症状的持续时间密切相关^[32]。此外,通过多模态神经影像学研究发现,突显网络与感觉运动网络连接性的增加预示肠易激综合征患者在3~12个月内症状无法缓解^[33]。

默认网络(default mode network, DMN)主要包括内侧前额叶皮层、后扣带皮层、楔前叶和角回^[34]。默认网络在疼痛感知中的作用与突显网络相反,即当注意力集中在当前的感觉刺激上时,默认模式网络会受到抑制,而当注意力集中在与当前的感觉刺激无关的想法上,默认模式网络就会被激活^[35]。一项神经影像学研究表明,与健康人群相比,肠易激综合征患者的默认网络活动降低^[36]。对肠易激综合征患者进行直肠利多卡因给药后,患者的疼痛感显著降低,同时默认网络内部

的连接增强^[37], 这一发现表明默认网络参与了肠易激综合征患者的内脏高敏感性反应。

感觉运动网络(sensorimotor network, SMN)是一个复杂的神经网络, 其核心组成部分包括初级运动皮层、前运动皮层、丘脑、基底神经节、辅助运动区、后盖/岛叶以及顶叶的初级感觉皮层^[38], 该网络负责内脏和躯体感觉信息的处理和调节^[39]。研究发现, 在经历肠易激的青春女性中, 基底神经节和丘脑的灰质体积有所减少, 感觉运动网络内部功能连接性增强^[40]。在经历肠易激的成年女性中, 初级和次级躯体感觉皮层以及皮层下区域的灰质体积和皮层厚度增加, 后脑岛和额上回的灰质体积、表面积和皮层厚度较小^[33]。此外, Grinsvall等人^[41]发现肠易激综合征患者在直肠扩张期间的疼痛感受与左侧初级躯体感觉皮层的厚度相关, 这可能反映了感觉运动网络在处理和调节内脏疼痛感觉方面的功能异常。

中央自主网络(central autonomic network, CAN)主要包括岛叶皮层、杏仁核、下丘脑、导水管周围灰质、孤束核、蓝斑和腹外侧髓质^[42]。中央自主网络调节对生存至关重要的内脏运动、内分泌、疼痛和行为反应^[42]。中央自主网络通过迷走神经和交感神经的传出投射与肠神经系统紧密相连, 同时肠神经系统的传入神经将内脏感觉信号向上传递至大脑。突显网络的中枢通过向杏仁核(负责标记情绪效价并引发对行为相关刺激的自主生存反应)、下丘脑(调节内稳态并作为应激反应的模式发生器)以及包括导水管周围灰质和蓝斑在内的脑干结构进行下行投射, 进而参与自主控制^[10]。导水管周围灰质在整合对应激的自主反应、疼痛调节/镇痛和运动反应中扮演关键角色^[43], 而蓝斑—去甲肾上腺素系统则在行为觉醒和应激反应中发挥核心作用^[44]。Hubbard等人^[45]使用腹部疼痛范式, 探索促皮质素释放因子受体1(Corticotropin-releasing factor receptor 1, CRF1)拮抗剂在预期腹部疼痛过程对情绪唤醒回路的影响。结果显示, CRF1拮抗剂能够减少肠易激综合征患者大脑中杏仁核、脑岛和下丘脑等区域的激活, 进而减轻了与腹部疼痛预期相关的负面情绪反应。

综合多项结构和功能研究的结果, 肠易激综合征患者与显著性评估、注意力、压力感知及反应, 以及感觉处理相关的多个大脑网络发生改变。这些大脑网络的反应性和连接性受到多个易感基因的调控, 这些基因与肠神经系统和焦虑障碍中发现的基因存在共性。基于上述发现, 我们推测由社会心理因素和肠道应激

反应所引起的稳态扰动与遗传因素相互作用, 进而产生一系列从胃部症状到焦虑的临床表型。

2.3 脊髓磁共振成像

脊髓磁共振成像(spinal MRI)作为专门针对脊柱部分的成像技术, 逐渐成为神经科学研究的重要工具。该技术能够非侵入性地获取脊髓及其周围组织的详细解剖结构和功能信息, 为神经科学研究提供了更为全面的视角。在所有脊髓分段中, 颈髓的截面积最大, 因此成为脊髓MRI研究的重点之一。目前, 主流的磁共振设备制造商已研发出用于颈部脊髓成像的头颈联合线圈。这些头颈联合线圈的设计和优化, 使得颈髓的细微结构得以更清晰地展现, 为临床诊断和治疗提供重要依据。使用热刺激和脊髓磁共振成像, 大多数研究观察到刺激所引发的激活位于同侧背角区域^[46,47]。然而, 一些研究也发现了对侧和腹侧角的激活^[48,49]。例如, Weber及其团队^[49]使用脊髓MRI技术对健康人群在触觉刺激不同皮节(C5和C7)时脊髓活动的空间分布进行了定量评估。结果表明, 触觉刺激所引发的激活不仅被发现在同侧背角区域, 还扩展到背侧和腹侧区域, 并跨越多个脊髓节段(C5、C6和C7)。这之前大多数研究的观察结果有所不同, 可能是由于技术和方法上的限制所导致的, 例如序列敏感性、数据处理和分析流程的差异以及受试者间的变异性。另一方面, Weber等人的发现也有可能确实揭示了脊髓回路在伤害性刺激处理过程中的激活模式。一项在非人类灵长类动物身上的高分辨率fMRI研究进一步支持了这一观点, 该研究发现伤害性热刺激引发的激活模式不仅局限于同侧背角, 还向对侧背角以及腹侧延伸^[50]。此外, 研究人员还借助脊髓MRI技术, 深入探究脊髓对伤害性刺激的处理机制。在这一领域的研究中, 他们发现无论是由反安慰剂效应引起的痛觉过敏^[51], 还是由阿片类药物戒断引起的痛觉过敏^[52], 都会导致脊髓活动增强。相反, 在由安慰剂效应诱导的镇痛状态下, 脊髓活动呈现减少趋势^[53]。这些研究结果不仅有助于我们理解脊髓的结构和功能, 也为脊髓疾病的研究提供了重要的参考。

2.4 肠易激综合征患者脊髓功能、结构异常

脊髓作为中枢神经系统不可或缺的一部分, 在内脏感觉的编码、传导及调控过程中扮演着至关重要的角色。伤害性感受信号主要通过脊髓丘脑束(spinothalamic tract, STT)和脊髓臂旁核通路(spino parabrachial

pathway, SP)从脊髓传递至大脑。早在2004年,胃肠病学刊物*Gut*就报道了肠易激综合征患者痛觉过敏显著关联脊髓痛觉神经元高兴奋性的研究结果^[54]。2021年*Microbiome*报道,脊髓损伤小鼠脊髓神经功能恢复伴随着肠道菌群的改善^[55]。同年,*Science*发表关于肠-脑轴中炎症信号在炎症疾病中作用机制的综述,指出脊髓背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)伤害感受器神经元对肠道致病性感染具有保护作用,但是这些效应是否需要中枢神经系统的负反馈调节尚不清楚,因此有必要进行更多的研究去揭示脊髓传出通路对肠道的调节作用^[56]。此外,越来越多动物实验发现,肠易激综合征患者在慢性应激影响下,大脑情感回路、下丘脑结构、功能的改变,同时会导致脊髓局部神经炎症的发生,进而影响其下行调控功能^[57]。上述研究提示,基于大脑-脊髓环路揭示肠易激综合征患者内脏高敏感的神经调控机制,不仅能够完善已有中枢神经系统对肠道的下行调节理论,同时可进一步阐明肠易激综合征患者大脑情感通路、脑脊疼痛传导通路适应不良可塑性变化特点。

当前,磁共振成像技术为评估脑-肠互动中枢神经机制提供新视角。然而,当前影像学研究多集中于探索肠易激综合征患者“脑异常”机制,针对脊髓通路的研究工作尚无报道。脊髓磁共振成像的发展相比脑成像而言仍处于起步阶段,这主要受限于目前的磁共振成像技术和数据分析方法。脊髓的截面非常小,且受外生理噪声(呼吸、心跳、脑脊液)的影响,脊髓信号的精准成像不仅困难重重,且图像分析方法也存在挑战。2021年10月,*Nature Protocols*首次向学术界公布“脊髓定量磁共振成像的通用方案”,该方案将作为研究人员和临床医生实施脊髓成像的起点^[58]。近5年来,脊髓磁共振成像技术与分析方法得到了迅猛的发展,使得脑脊同步磁共振成像成为可能(图1(a~c)),这为研究者提供了全面了解肠易激综合征肠-脊-脑双向传导通路异常特点的机会,无疑将为深入探索该疾病的发病机制以及评估治疗效果提供有力的帮助。

3 针刺治疗肠易激综合征的磁共振研究进展

肠易激综合征是针刺治疗具有显著优势的疾病之一。在2012年的一项Cochrane系统评价中,综合分析了17项研究,涵盖了总计1806例肠易激综合征患者的数据。研究结果表明,针刺治疗易激综合征患者的有效率高达84%,相较于药物治疗的63%展现出了明显的优

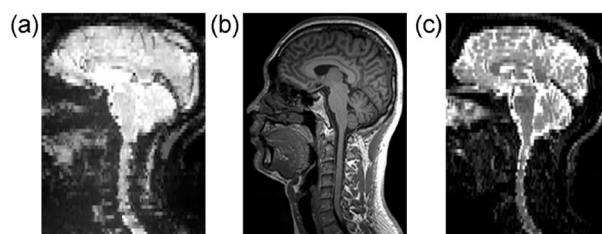


图1 (网络版彩图)脑脊同步磁共振图像。(a) 功能磁共振图。(b) T1加权图。(c) 弥散张量图

Figure 1 (Color online) Synchronized brain and spinal magnetic resonance images. (a) Functional magnetic resonance image; (b) T1-weighted image; (c) diffusion tensor image

势^[59]。此外,一项规模庞大、多中心参与的随机对照试验进一步证实,针刺治疗能够显著缓解肠易激综合征患者的整体症状、增加每周排便次数并改善粪便的性状。与阳性药物对照相比,针刺治疗在疗效上相当,并且未观察到严重的不良反应^[9]。值得注意的是,美国食品和药物管理局(US Food and Drug Administration, FDA)在推荐评估肠易激综合征临床试验治疗效果时,推荐了一套复合终点指标:即与基线相比,患者在过去24小时内所经历的最严重腹痛的每周平均值应至少减少30%;同时,与基线相比,患者每周出现至少1次6型或7型稠度大便的天数也应减少50%或更多。这一标准的制定为针刺治疗肠易激综合征的临床效果提供了更为明确和客观的评估依据^[60]。2022年,Qi等人^[61]在该终点指标的基础上进一步评估了针刺治疗肠易激综合征的可行性。研究结果显示,经过连续4周、每周3次、每次30 min的针刺治疗后,针刺综合应答率可达46.7%。这一发现为针刺在肠易激综合征治疗中的应用提供了有力的支持。

目前,利用磁共振成像技术来探究针刺对肠易激综合征中枢调节机制的研究相对较少。2020年,Ma等人^[62]采用这一技术手段,考察针刺治疗前后大脑功能连接度的变化,及其与患者症状缓解之间的内在联系。研究结果显示:与健康对照组相比,肠易激综合征患者在右侧海马体、右侧枕上回、左侧舌回、左侧枕中回以及小脑区域存在显著的功能连接异常。在针刺治疗后,这些脑功能异常得到了显著改善,针刺治疗后个体功能连接变化的强度与患者症状改善的强弱之间存在密切的相关性^[62]。上述结果暗示针刺治疗在调节大脑功能连接度、改善肠易激综合征患者症状方面的重要作用。在2021年,Zhao等人^[63]进一步报道了针刺对大脑网络功能连接的影响。研究结果发现,针刺能够调节大

脑注意力网络与默认网络、额顶网络之间的功能连接。并且, 这些网络间的变化与抑郁程度、生活质量影响程度以及肠易激综合征严重程度量表的变化呈现出正相关关系。此外, 国内多家学术期刊也相继报道了针刺在调节大脑功能方面的独特作用, 研究发现针刺能够显著地调节静息态下各脑区的功能以及脑区之间的信息交互^[63], 这些结果表明针刺如何通过调节大脑功能来改善肠易激综合征患者的躯体症状, 为针刺疗法的临床应用与深入研究提供了影像学依据。

当前针刺对肠易激综合征影响的研究虽已取得一定进展, 但仍存在诸多不足。现有研究多侧重于现象描述与数据对比, 缺乏与神经科学疼痛理论的深度融合。疼痛的产生、传导及调节机制是一个复杂的生理反应网络, 而针刺镇痛作用与这一网络紧密相关。然而, 目前对于针刺如何影响并调节这一网络中的关键通路, 诸如针刺镇痛的下行抑制途径、丘脑中央中核-前脑回路-束旁核环路、中脑-边缘镇痛环路, 以及丘脑中央下核-腹外侧眶皮层-中脑导水管周围灰质等, 尚缺乏深入系统的研究。此外, 现有的研究多关注大脑皮层的功能连接变化, 而对于针刺如何影响脊髓这一疼痛传导和处理的重要环节, 相关的研究还相对较少。脊髓作为疼痛信号传递、调制与整合的重要中枢, 针刺对脊髓功能的影响可能是其缓解疼痛的重要机制之一。然而, 目前关于针刺如何作用于脊髓以缓解疼痛的研究仍相

对匮乏, 这限制了我们对针刺镇痛机制的全面理解。综上所述, 当前针刺对肠易激综合征影响的研究在深度和广度上均有待加强。未来研究应更加注重与神经科学疼痛理论的结合, 深入探讨针刺对疼痛传导与处理关键通路的影响, 同时关注针刺对脊髓功能的调节作用, 以期揭示针刺镇痛的复杂机制, 并推动针刺研究的深入发展。

4 讨论与展望

脑-脊-肠轴是一个复杂双向的交流系统, 该通路异常是肠易激综合征症状持续存在的核心因素。脊髓在该通路中发挥着信息传递与整合的重要作用, 但目前针对脊髓的影像研究不足限制了我们对肠易激综合征发病机制的全面理解。为了探索肠易激综合征的病理生理机制, 加强脊髓影像研究并深入探讨脑-脊-肠轴通路的作用机制显得尤为重要。另一方面, 针刺治疗作为肠易激综合征的一种有效干预手段, 但其起效机制尚未明确, 这在一定程度上限制了该疗法的进一步应用与推广。脊髓磁共振成像技术为研究针刺治疗肠易激综合征提供了全新的视角和有力的工具。利用脊髓磁共振成像技术, 我们能够精确捕捉并量化分析脑-脊-肠轴通路在针刺治疗过程中的细微结构和功能变化。这有助于我们深入揭示针刺治疗肠易激综合征的起效机制, 为临床应用提供科学依据。

参考文献

- 1 Oka P, Parr H, Barberio B, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5: 908–917
- 2 Lovell R M, Ford A C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10: 712–721.e4
- 3 Ford A C, Sperber A D, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome. *Lancet*, 2020, 396: 1675–1688
- 4 Goodoory V C, Ng C E, Black C J, et al. Willingness to accept risk with medication in return for cure of symptoms among patients with Rome IV irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55: 1311–1319
- 5 Ford A C, Moayyedi P, Chey W D, et al. American college of gastroenterology monograph on management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113: 1–18
- 6 Nam Y, Min Y S, Sohn U D. Recent advances in pharmacological research on the management of irritable bowel syndrome. *Arch Pharm Res*, 2018, 41: 955–966
- 7 Bannerman R H. Acupuncture: The WHO view. *World Health*, 1979, 12: 27–28
- 8 Leung W K, Wu J C, Liang S M, et al. Treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome with traditional Chinese herbal medicine: A randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1574–1580
- 9 Pei L, Geng H, Guo J, et al. Effect of acupuncture in patients with irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *Mayo Clinic Proc*, 2020, 95: 1671–1683
- 10 Mayer E A, Ryu H J, Bhatt R R. The neurobiology of irritable bowel syndrome. *Mol Psychiatry*, 2023, 28: 1451–1465
- 11 Furness J B, Callaghan B P, Rivera L R, et al. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: Integrated local and central control. *Adv*

- Exp Med Biol, 2014, 817: 39–71
- 12 Furness J B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9: 286–294
 - 13 Rao M, Gershon M D. The bowel and beyond: The enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13: 517–528
 - 14 Gershon M D, Margolis K G. The gut, its microbiome, and the brain: Connections and communications. *J Clin Invest*, 2021, 131: e143768
 - 15 Lai N Y, Mills K, Chiu I M. Sensory neuron regulation of gastrointestinal inflammation and bacterial host defence. *J Intern Med*, 2017, 282: 5–23
 - 16 Berthoud H R, Neuhuber W L. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci*, 2000, 85: 1–17
 - 17 Browning K N, Travagli R A. Central control of gastrointestinal motility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2019, 26: 11–16
 - 18 Sandrini S, Aldriwesh M, Alruways M, et al. Microbial endocrinology: Host–bacteria communication within the gut microbiome. *J Endocrinol*, 2015, 225: R21–R34
 - 19 Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*, 2014, 63: 1293–1299
 - 20 Gracie D J, Hamlin P J, Ford A C. The influence of the brain–gut axis in inflammatory bowel disease and possible implications for treatment. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4: 632–642
 - 21 Baliki M N, Apkarian A V. Nociception, pain, negative moods, and behavior selection. *Neuron*, 2015, 87: 474–491
 - 22 Mayer E A, Labus J, Aziz Q, et al. Role of brain imaging in disorders of brain–gut interaction: A Rome Working Team report. *Gut*, 2019, 68: 1701–1715
 - 23 Mayer E A, Labus J S, Tillisch K, et al. Towards a systems view of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12: 592–605
 - 24 Lu B, Chen X, Xavier Castellanos F, et al. The power of many brains: Catalyzing neuropsychiatric discovery through open neuroimaging data and large-scale collaboration. *Sci Bull*, 2024, 69: 1536–1555
 - 25 Yam M F, Loh Y C, Tan C S, et al. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 2164
 - 26 Dum R P, Levinthal D J, Strick P L. The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *J Neurosci*, 2009, 29: 14223–14235
 - 27 Ossipov M H, Dussor G O, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*, 2010, 120: 3779–3787
 - 28 Chen T, Cai W, Ryali S, et al. Distinct global brain dynamics and spatiotemporal organization of the salience network. *PLoS Biol*, 2016, 14: e1002469
 - 29 Menon V. Salience network. *Brain Mapp*, 2015, 2: 597–611
 - 30 Hall G, Kamath M, Collins S, et al. Heightened central affective response to visceral sensations of pain and discomfort in IBS. *Neurogastroenterol Motility*, 2010, 22: 276–e80
 - 31 Elsenbruch S, Rosenberger C, Enck P, et al. Affective disturbances modulate the neural processing of visceral pain stimuli in irritable bowel syndrome: An fMRI study. *Gut*, 2010, 59: 489–495
 - 32 Jarcho J M, Feier N A, Bert A, et al. Diminished neurokinin-1 receptor availability in patients with two forms of chronic visceral pain. *Pain*, 2013, 154: 987–996
 - 33 Bhatt R R, Gupta A, Labus J S, et al. A neuropsychosocial signature predicts longitudinal symptom changes in women with irritable bowel syndrome. *Mol Psychiatry*, 2022, 27: 1774–1791
 - 34 Andrews-Hanna J R, Smallwood J, Spreng R N. The default network and self-generated thought: Component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Ann New York Acad Sci*, 2014, 1316: 29–52
 - 35 Kucyi A, Davis K D. The dynamic pain connectome. *Trends Neurosci*, 2015, 38: 86–95
 - 36 Qi R, Liu C, Ke J, et al. Intrinsic brain abnormalities in irritable bowel syndrome and effect of anxiety and depression. *Brain Imag Behav*, 2016, 10: 1127–1134
 - 37 Letzen J E, Craggs J G, Perlstein W M, et al. Functional connectivity of the default mode network and its association with pain networks in irritable bowel patients assessed via lidocaine treatment. *J Pain*, 2013, 14: 1077–1087
 - 38 Tinaz S, Belluscio B A, Malone P, et al. Role of the sensorimotor cortex in tourette syndrome using multimodal imaging. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35: 5834–5846
 - 39 Nomaksteinsky M, Kassabov S, Chettouh Z, et al. Ancient origin of somatic and visceral neurons. *BMC Biol*, 2013, 11: 53
 - 40 Bhatt R R, Gupta A, Labus J S, et al. Altered brain structure and functional connectivity and its relation to pain perception in girls with irritable bowel syndrome. *Psychosom Med*, 2019, 81: 146–154
 - 41 Grinsvall C, Ryu H J, Van Oudenhove L, et al. Association between pain sensitivity and gray matter properties in the sensorimotor network in women with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*, 2021, 33: e14027
 - 42 Benarroch E E. The central autonomic network: Functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc*, 1993, 68: 988–1001

- 43 Bandler R, Shipley M T. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: Modules for emotional expression? *Trends Neurosci*, 1994, 17: 379–389
- 44 Suárez-Pereira I, Llorca-Torralba M, Bravo L, et al. The role of the locus coeruleus in pain and associated stress-related disorders. *Biol Psychiatry*, 2022, 91: 786–797
- 45 Hubbard C S, Labus J S, Bueller J, et al. Corticotropin-releasing factor receptor 1 antagonist alters regional activation and effective connectivity in an emotional–arousal circuit during expectation of abdominal pain. *J Neurosci*, 2011, 31: 12491–12500
- 46 Oliva V, Hartley-Davies R, Moran R, et al. Simultaneous brain, brainstem, and spinal cord pharmacological-fMRI reveals involvement of an endogenous opioid network in attentional analgesia. *eLife*, 2022, 11: e71877
- 47 Sprenger C, Finsterbusch J, Büchel C. Spinal cord–midbrain functional connectivity is related to perceived pain intensity: A combined spino-cortical fMRI study. *J Neurosci*, 2015, 35: 4248–4257
- 48 Sprenger C, Stenmans P, Tinnermann A, et al. Evidence for a spinal involvement in temporal pain contrast enhancement. *NeuroImage*, 2018, 183: 788–799
- 49 Weber Ii K A, Chen Y, Paliwal M, et al. Assessing the spatial distribution of cervical spinal cord activity during tactile stimulation of the upper extremity in humans with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 2020, 217: 116905
- 50 Yang P F, Wang F, Chen L M. Differential fMRI activation patterns to noxious heat and tactile stimuli in the primate spinal cord. *J Neurosci*, 2015, 35: 10493–10502
- 51 Tinnermann A, Geuter S, Sprenger C, et al. Interactions between brain and spinal cord mediate value effects in placebo hyperalgesia. *Science*, 2017, 358: 105–108
- 52 Sprenger C, Eichler I C, Eichler L, et al. Altered signaling in the descending pain-modulatory system after short-term infusion of the μ -opioid agonist remifentanyl. *J Neurosci*, 2018, 38: 2454–2470
- 53 Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, et al. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science*, 2009, 326: 404
- 54 Coffin B. Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*, 2004, 53: 1465–1470
- 55 Jing Y, Yu Y, Bai F, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on neurological restoration in a spinal cord injury mouse model: Involvement of brain-gut axis. *Microbiome*, 2021, 9: 59
- 56 Agirman G, Yu K B, Hsiao E Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis. *Science*, 2021, 374: 1087–1092
- 57 Maldonado-Bouchard S, Peters K, Woller S A, et al. Inflammation is increased with anxiety- and depression-like signs in a rat model of spinal cord injury. *Brain Behav Immun*, 2016, 51: 176–195
- 58 Cohen-Adad J, Alonso-Ortiz E, Abramovic M, et al. Generic acquisition protocol for quantitative MRI of the spinal cord. *Nat Protoc*, 2021, 16: 4611–4632
- 59 Manheimer E, Cheng K, Wieland L S, et al. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Systatic Rev*, 2012, 2012: CD005111
- 60 Bosman M, Elsenbruch S, Corsetti M, et al. The placebo response rate in pharmacological trials in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6: 459–473
- 61 Qi L Y, Yang J W, Yan S Y, et al. Acupuncture for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *JAMA Netw Open*, 2022, 5: e2248817
- 62 Ma K, Liu Y, Shao W, et al. Brain functional interaction of acupuncture effects in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *Front Neurosci*, 2020, 14: 608688
- 63 Geng H, Wen S J, Zhao T T, et al. Exploring the central regulatory mechanism of treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome with regulating mind and strengthening spleen acupuncture based on seed point correlation analysis (in Chinese). *Acupunct Res*, 2021, 46: 8 [耿昊, 翁晟捷, 赵婷婷, 等. 基于种子点相关分析探讨调神健脾针法治疗腹泻型肠易激综合征的中枢调节机制. 针刺研究, 2021, 46: 8]

Summary for “基于磁共振的肠易激综合征脑-脊-肠轴异常及针刺治疗机制探索”

Exploration of brain-spinal cord-gut axis abnormalities and the mechanism of acupuncture therapy in irritable bowel syndrome based on magnetic resonance imaging

Chenxi Wang¹, Yazhuo Kong^{2,3*} & Jixin Liu^{1*}

¹ School of Life Science and Technology, Xidian University, Xi'an 710126, China

² CAS Key Laboratory of Behavioral Science, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

³ Department of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

* Corresponding authors, E-mail: kongyz@psych.ac.cn; liujixin@xidian.edu.cn

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disorder triggered by the disorder of brain-gut interaction and characterized by abdominal pain, bloating, and altered bowel habits. It is estimated to affect between 5% and 10% of the global population. Although IBS does not have an excessive mortality rate, the disease significantly affects the quality of life and can lead to significant disability. Current treatments mainly focus on relieving abdominal pain and improving bowel habits. However, the effect of drug therapy on the overall symptoms of patients is limited, and the majority of therapeutic drugs are associated with the risk of adverse reactions. Consequently, many patients turn to complementary and alternative therapies to achieve more favorable treatment outcomes. Acupuncture, as a complementary and alternative therapy, has shown potential in the treatment of IBS. Although clinical trials have confirmed the therapeutic effect of acupuncture, its mechanism of action remains unclear, leading to controversy in the global medical community. Researchers, leveraging magnetic resonance imaging (MRI) technology, strive to delve deeply into the biological mechanisms underlying the alleviation of irritable bowel syndrome symptoms through acupuncture therapy, aiming to provide solid support for the scientific basis and efficacy of this treatment method. However, current imaging research primarily focuses on changes in brain structure and function, relatively neglecting the close connection between spinal structure and function and IBS. The spinal cord plays a crucial role in brain-gut interaction, and the development of MRI technology provides a new perspective for exploring the pathogenesis of IBS and the mechanism of acupuncture based on the brain-spinal cord-gut axis. This paper reviews MRI-based studies on abnormalities in brain-spinal cord-gut axis interaction in IBS and acupuncture treatment. Although there have been significant advancements in understanding the causes and using acupuncture to treat IBS, there are still several limitations that need to be addressed. One limitation is the insufficient number of imaging studies on the spinal cord, which hinders our comprehensive understanding of the development of IBS and the underlying mechanisms of acupuncture therapy. In the future, it is necessary to enhance the imaging study of the spinal cord and conduct a thorough analysis of the brain-spinal cord-gut axis mechanism. This will enable us to establish a scientific foundation for understanding the pathogenesis of IBS and the effectiveness of acupuncture treatment. Furthermore, the current research on the impact of acupuncture on IBS primarily concentrates on describing the phenomenon and comparing data but fails to incorporate the principles of neuroscience pain theory. In the future, it is important to prioritize the integration of pain theory and thoroughly investigate the impact of acupuncture on the primary pathways of pain transmission and processing. This will help us understand the intricate mechanism of acupuncture analgesia and facilitate the broader application of acupuncture therapy.

irritable bowel syndrome, acupuncture, magnetic resonance imaging, brain-spinal cord-gut axis

doi: [10.1360/TB-2024-0377](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0377)