



## • 专家述评 •

# 疼痛和针刺镇痛原理研究新进展

韩济生

(北京大学神经科学研究所; 北京大学基础医学院神经生物学系; 神经科学教育部重点实验室/国家卫生健康委员会神经科学重点实验室, 北京 100191)

刚刚过去的 2021 年, 对疼痛医学工作者来说可以认为是一个嘉年华之年。诺贝尔奖授予疼痛有关受体(离子通道)的发现者, 针刺镇痛原理研究的复兴, 针刺治疗疼痛疾病大型临床试验疗效的确, 这几项都是国内外学术成果的佼佼者。

### 一、诺奖的激励

2021 年 10 月 4 日, 诺贝尔生理学或医学奖授予研究痛觉问题的两位美国神经科学家大卫·朱利叶斯(David Julius)和阿登·帕塔普蒂安(Ardem Patapoutian), 奖励其在阐明疼痛感受器方面做出的重要贡献<sup>[1,2]</sup>。

David Julius 等发现当温度高于 43 度时, 可以激活辣椒素受体 TRPV1, 动物会表现出热痛引起的躲避反应。将辣椒素施加于皮肤或黏膜上也会出现同样的躲避反应。当将小鼠 TRPV1 基因敲除后, 对 43 度热刺激就不再发生躲避反应<sup>[3]</sup>。他们还发现, 用冷刺激或薄荷激活感受冷的受体 TRPM8, 动物会发生躲避反应。Ardem Patapoutian 等发现, 当机械压力作用于神经达到一定强度时, Piezo1 受体被激活, 产生躲避反应; 当肌肉收缩时, 机械牵张力作用于神经纤维上的 Piezo2 受体, 从而产生身体位置信息的本体感觉, 机体据此可以辨认自己四肢和躯体所在位置。

以上两类与疼痛有关感受器的发现, 立刻使人联想: 如果用药物特异性地阻断这种热烫受体或压力受体, 是否就可以不产生疼痛感觉, 从而创制出一类新型镇痛药?

但是实验结果表明, 用药物消除了 TRPV1 受体以后, 会引起动物体温升高(发热)的效果。可能是由于失去了热的感觉后, 身体增强了新陈代谢率, 导致发热。也有实验发现, 当用药物阻断了 Piezo2 受体以后, 由于本体感觉消失, 产生了肢体不能定位的行为错乱。总之, 应用上述受体的特异拮抗剂, 并未达到理想的镇痛效果。可以认为,

基于千万年进化而来的机体构造和功能是十分复杂的。牵一发而动全身, 不是通过简单的几步措施就能实现研制新型镇痛药的宏大目标。

### 二、针刺疗法原理研究的进展

北京大学神经科学研究所针刺镇痛研究组霍然等<sup>[4]</sup>研究手捻针刺刺激大鼠足三里穴, 记录坐骨神经传向中枢的神经冲动阵列。每秒钟捻针 1 次, 连续 60 次, 转动针柄的角度分别为 90、180、360 度, 同时在背根神经节的中枢端进行单纤维脉冲记录, 所记录的神经纤维既包括较粗的 A $\beta$  纤维, 也包括较细的 A $\delta$  纤维。结果表明, 每次将针灸针捻紧, 都会触发 7~9 个脉冲, 根据两个脉冲之间的间距, 可以计算出脉冲串的频率, 约在 50~120 Hz 之间, 中位数在 90 Hz 左右。捻针后紧接着将针回旋至原有位置时, 大多不引起脉冲串, 有时也可以引起少量的传入脉冲。根据 5000 多次捻针得出的数据进行统计, 得到以下主要结果: (1) 不论捻转 90 度、180 度或 360 度, 每次捻针引起的放电脉冲都是 8 次左右, 没有显著差别, 提示只是在捻针动作的最初期有刺激作用, 继续捻转就不再起作用; (2) 上述捻针动作从未引起 1~10 Hz 范围的(低频)传入冲动; (3) 在临床上, 几项大数量随机对照临床试验已经明确, 2 Hz 的低频刺激是电针治疗心绞痛、偏头痛、老年便秘等病症的必要参数<sup>[5~7]</sup>。这些结果提示, 为达到低频传入信息的目的, 电针可能优于一般手捻针, 对此至少是存在着进一步研究的必要。

哈佛大学医学院马秋富团队联合中国中医科学院景向红团队和复旦大学王彦青团队, 对针刺穴位的本质进行了深入研究<sup>[8]</sup>。他们给予小鼠免疫激活剂引起免疫风暴, 用电针刺刺激不同穴位观察是否能抑制上述免疫风暴的发生。发现在小鼠相当于足三里部位(ST36)进行微弱的电针刺刺激(0.5 mA, 10 Hz), 可以激活含有 PROKR2<sup>Cre</sup> 标记的神经纤维, 有效地



抑制了免疫风暴的发生,并显著减少了动物的死亡率。他们认为,上述电刺激通过迷走神经-肾上腺轴 (vagal-adrenal axis) 发挥抗炎作用:即电刺激首先需要传入脑中枢,达到迷走神经核团,再通过迷走神经传达到肾上腺,分泌肾上腺素等化学物质而产生治疗效果。而在腹壁上进行电刺激,即使运用 3 mA 的强刺激,也难以产生同样效果。提示含有 PROKR2<sup>Cre</sup> 标记的神经纤维可能是上述针灸穴位的特点。

2020 年度《中国疼痛医学杂志》将“韩济生疼痛医学论文奖”一等奖授予首都医科大学杨菲团队。他们发表的论文是在小鼠神经病理性疼痛模型上探讨脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS) 镇痛的原理<sup>[9]</sup>,证明带有 TRPV1 受体的神经纤维是在脊髓腰部电刺激产生镇痛效果的必要条件。

### 三、心得:交流,交流,交流

当世界顶级电脑专家 Bill Gates 被问到什么是人生最关键之要义时,他的回答是一个字“communication”,说了三遍:交流,交流,交流。他认为从人际交流讨论中,往往会涌流出新的创意。我们可以设想,当霍然等<sup>[4]</sup>研究手捻针引起传向中枢的电信号时,并没有刻意区分这是何种神经纤维(A $\beta$ 或 A $\delta$  纤维)起作用。当现在推想到,感受捻针刺刺激的受体可能是对机械刺激敏感的 Piezo 受体时,必然会问:Piezo 受体主要位于何种纤维(A $\beta$  纤维,或是 A $\delta$  纤维)上,抑或与纤维类型无关?也许可以从保存的实验记录中查阅一下该神经纤维的冲动传导速度,从而断定神经纤维的种类,肯定是非常有意义的。

与此类似,杨菲团队从既有的 SCS 研究成果也必然会联想到,采用类似的实验方法研究不同频率的电针镇痛原理,也许会得出别有新意的结果。

再进一步设想:如果研究疼痛有关的受体可以用躲避反应来评价的话,那么,研究类似“精、气、

神”这类精神概念的物质基础时,是否可将其与多巴胺、内啡肽、催产素、大麻素等已知物质相关联,从而将神经生物学研究推向认知水平。

2021 年,疼痛和针刺镇痛原理研究硕果累累!期待 2022 年疼痛工作者们再续辉煌!

### 参 考 文 献

- [1] 齐才,王韵. 2021 年诺贝尔生理学或医学奖——温度和触觉感受器发现之旅 [J]. 生理科学进展, 2021, 52(5): 400-401.
- [2] 孙小砚,刘风雨,万有. 2021 年诺贝尔生理学或医学奖颁给发现“温度和触觉感受器”的科学家 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(10): 731-732.
- [3] 骆昊,万有,韩济生. 辣椒素及其受体 [J]. 生理科学进展, 2003, 34(1): 11-15.
- [4] Huo R, Han SP, Liu FY, *et al.* Responses of primary afferent fibers to acupuncture-like peripheral stimulation at different frequencies: characterization by single-unit recording in rats[J]. Neurosci Bull, 2020, 36(8):907-918.
- [5] Zhao L, Li D, Zheng H, *et al.* Acupuncture as adjunctive therapy for chronic stable angina: a randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2019, 179(10):1388-1397.
- [6] Zhao L, Chen J, Li Y, *et al.* The long-term effect of acupuncture for migraine prophylaxis: a randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2017, 177(4): 508-515.
- [7] Liu Z, Yan S, Wu J, *et al.* Acupuncture for chronic severe functional constipation: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(11):761-769.
- [8] 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.
- [9] 王培培,杨菲. TRPV1 受体参与脊髓电刺激对外周伤害性信息传递的抑制作用 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(1): 20-26.