



• 综 述 •

针刺治疗骨转移癌痛的临床及机制研究进展*

徐文清 曾晓铃 徐世芬 殷 萱[△]
(上海中医药大学附属市中医医院针灸科, 上海 200071)

摘 要 骨转移癌痛是中重度癌症疼痛最常见的类型, 其发病机制复杂, 目前机制研究多集中在兴奋脊髓神经元、激活胶质细胞、不同受体的活化等方面。目前治疗药物存在一定的不良反应。临床研究表明针刺治疗骨转移癌痛可以减轻药物耐受和不良反应、增进疗效, 减少镇痛药物的剂量, 同时改善病人的焦虑、抑郁症状, 提高生存质量。针刺可能通过调节神经递质释放、抑制胶质细胞活化以及调节下行抑制和易化系统等途径发挥镇痛效应。本文就骨转移癌痛的发病机制及针刺治疗骨癌痛的临床及基础研究进行综述, 以期进一步为针刺镇痛的机制研究及临床应用提供科学依据。

关键词 骨转移癌痛; 针刺; 镇痛; 研究进展

Progress of clinical and mechanistic studies on acupuncture in the treatment of cancer induced bone pain *

XU Wen-qing, ZENG Xiao-ling, XU Shi-fen, YIN Xuan[△]

(Department of Acupuncture and Moxibustion, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

Abstract Cancer induced bone pain (CIBP) is the most common kind of moderate and severe cancer pain, and its pathogenesis is complicated. Mechanistic studies have focused on spinal neuron activation, glial cell activation, activation of different receptors and so on. Modern medicine have some toxic side events. Clinical studies have shown that acupuncture can reduce drug tolerance and side effects, reduce the dosage of analgesics, improve anxiety and depression, and thus improve the patients' quality of life. Its mechanisms include regulating the release of neurotransmitters, inhibiting glial cell activation and regulating descending inhibition and facilitation system. This paper reviewed the researches on the pathogenesis of CIBP, as well as the clinical and basic studies on the acupuncture treatment for CIBP, hoping to provide further evidence on the clinical application and mechanism researches on acupuncture in relieving pain.

Keywords cancer induced bone pain; acupuncture; analgesia; research progress

骨骼是多种实体肿瘤最常见的转移部位之一, 癌症引起的骨转移癌痛 (cancer-induced bone pain, CIBP) 是中重度癌症疼痛最常见的来源, 约 75% 的晚期癌症病人会经历骨癌痛^[1]。随着诊疗技术的进步, 虽然癌症病人的预期寿命得到延长, 但慢性疼痛成为一个严重问题, 极大地损害病人的生活质量, 增加社会和医疗负担。CIBP 病人通常表现为持续存在的疼痛、运动相关疼痛、静息痛和爆发痛等, 且疼痛感觉是有差异的, 因此潜在的病理机制可能不同,

需要不同的治疗策略。现代医学治疗 CIBP 的方案主要包括三阶梯镇痛药物、双膦酸盐类药物、放射治疗、介入手术等。尽管这些措施均有一定的镇痛作用, 但存在着不可忽视的不良反应, 此外仍有约 40% CIBP 病人的疼痛得不到有效控制^[2]。

针刺疗法被广泛应用于各种急、慢性疼痛治疗中, 且已证实可以有效改善癌性疼痛。针刺作为癌痛治疗中的一种辅助疗法, 不仅能够减轻疼痛程度、减少镇痛药物的使用, 还可以显著改善癌痛病人的

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82104986); 上海市科委扬帆计划 (20YF1446200); 上海市科委医学创研究专项 (20Y21903000)

[△] 通信作者 殷萱 yinxuan0623@hotmail.com



身体功能,缓解焦虑、抑郁等负性情绪,从而提高生活质量和疾病预后^[3]。近年来,多项系统综述评估了针刺治疗不同类型癌症疼痛(恶性疼痛、放化疗引起的疼痛、手术引起的疼痛和激素治疗引起的疼痛)的有效性,但其中高质量的随机对照试验较少^[4]。基础研究方面,能够有效并且完整地实现临床骨癌痛在实验动物身上的重现非常重要。目前骨癌痛造模的方式逐渐完善,从最早的骨肉瘤细胞的直接转移性癌痛模型到后来的多种肿瘤细胞转移性癌痛模型^[5],为研究针刺改善癌痛的机理提供了良好的契机,研究者们试图从多种途径解释针刺对癌痛的治疗作用。本文总结近年来针刺治疗 CIBP 的机制和临床研究,以期促进针刺在防治 CIBP 中的应用,并提供相应的理论依据。

一、CIBP 的发病机制

1. 兴奋脊髓神经元

骨髓、骨密质、骨小梁和骨膜高度受神经纤维支配,当癌细胞侵入并开始增殖时,机械损伤、初级传入神经纤维的肿胀和卡压会导致骨骼周围神经的损伤和变形,造成神经病理状态。癌细胞诱导的骨痛模型会导致脊髓神经元的过度兴奋,表现为浅层背角神经元的感受野增加,伤害感受特异性神经元和广动力域(wide dynamic range, WDR)神经元之间的比例改变,以及谷氨酸 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体激活(Zheng 等, 2021)。研究发现骨癌痛大鼠表现出脊髓浅层背角中 WDR 神经元数量增加,对热、机械和电刺激的反应明显增加,而脊髓深层伤害性神经元细胞的比例变化不明显(Urch 等, 2003; Tansy 等, 2005)。将 Walker256 乳腺癌细胞注入大鼠胫骨髓腔内构建 CIBP 模型,发现脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)可以诱导脊髓和背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)中 NMDA 受体的激活,从而导致中枢敏化和行为超敏(Wang 等, 2012)。另外,肿瘤细胞及肿瘤微环境的其他细胞分泌前列腺素、炎症因子、神经营养因子等可不断刺激神经末梢,改变神经元内在膜特性,诱发脊髓神经元兴奋,导致外周敏化形成 CIBP(Hua 等, 2015)。

2. 激活神经胶质细胞

研究表明, CIBP 条件下,神经胶质细胞增生,发生形态学变化,可表现为小胶质细胞标记物 Iba-1、OX-42 的上调,以及星形胶质细胞标志物 GFAP、S100 的上调(Zhou 等, 2016)。被激活的胶质细胞释放大量的神经活性因子和炎症因子,一方面作用于

神经元相应的受体致痛,另一方面激活更多胶质细胞,产生正反馈,最终参与疼痛的诱导和维持^[6]。Fang 等^[7]研究发现癌症大鼠 DRG 中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的表达升高,IL-6 引发 DRG 中 JAK/PI3K 信号通路激活,进而上调瞬时受体电位香草酸亚型 1(transient receptor potential vanilloid channel type 1, TRPV1)功能,从而促进 CIBP 的发展。IL-18 作为干扰素- γ 诱导因子,广泛参与免疫、炎症、肿瘤生长和致痛过程。Liu 等^[8]研究表明肿瘤细胞植入(tumor cell implantation, TCI)后脊髓背角(spinal dorsal horn, SDH)中 IL-18 及其受体表达增加,神经元中 NR2B 受体被激活,研究发现 IL-18 主要与小胶质细胞标志物 Iba-1 共定位,而 IL-18 受体主要与神经元标志物 NeuN 和星形质细胞标志物 GFAP 共定位,阻断 IL-18 信号通路可以抑制星形胶质细胞、小胶质细胞的过度活化,同时缓解机械性痛觉异常,且研究表明 IL-18 信号通路可能通过激活 Src-NMDA 受体调节神经元活动而参与骨癌痛,提示 IL-18 介导的神经胶质细胞-神经元相互作用可能促进和增强骨癌诱导的疼痛过程。此外,He 等^[9]发现 TCI 引起 SDH 和 DRG 神经胶质细胞中组蛋白去乙酰化酶 1(histone deacetylase 1, HDAC1)/HDAC2 的表达增加,且通过抑制 HDAC 可以抑制神经胶质细胞的激活以及伴随的促炎细胞因子的产生,从而减轻疼痛。

3. 不同受体活化介导 CIBP

(1) 上调 P2X 受体表达: P2X 受体(P2XRs)是嘌呤能和配体门控的膜离子通道,优先对 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} 渗透。在疼痛传递途径中, P2XRs 通常在初级传入神经元和神经胶质细胞中表达,并且三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)能有效激活这些细胞。因此, ATP-P2XR 信号通路为阐明慢性疼痛的潜在机制及其治疗靶点提供线索^[10]。近年来,有多项研究证明 P2X 受体参与骨癌痛的产生和维持过程,且存在不同的调制机制^[11]。研究发现,将 Walker256 乳腺癌细胞注入大鼠胫骨中构建骨癌痛模型, P2X7R 表达上调介导了小胶质细胞的活化, P2X7R 拮抗剂可以通过抑制核因子- κB (NF- κB) p65、NLRP3 炎症小体的形成和下游 IL-1 β 的表达而有效缓解 CIBP^[12]。另外,在 CIBP 大鼠模型中,升高的 P2X7R 水平可以诱导脊髓小胶质细胞向促炎性 M1 表型转化,同时伴随着 TNF- α 和 IL-18 的分泌,用 BBG(P2X7R 特异性拮抗剂)治疗显著提高了抗炎性 M2 表型标记物(CD163, Arg-1)和抗炎细胞因子(IL-10、IL-4)的表达水平,同时抑制



了 M1 表型标记物 (iNOS、CD86) 和促炎细胞因子 (TNF- α 、IL-18) 的表达^[13]。Falk 等^[14]将 MRMT-1 乳腺癌细胞注入大鼠胫骨腔内诱导 CIBP, 发现对 P2X7R 的急性抑制不影响大鼠的疼痛相关行为, 而慢性抑制则会加剧 CIBP, 这种抑制 P2X7R 在治疗 CIBP 作用上的差异, 可能与 P2X7R 的高度多态性, 以及构建 CIBP 模型时使用不同的肿瘤细胞、实验动物和研究方法有关。P2X3 受体选择性地定位在中小 DRG 神经元和脊髓浅层中。研究发现 P2X3 和 P2X3 受体在骨转移癌痛大鼠 L₄~L₆ DRG 和 SDH 中的 mRNA 和蛋白表达均明显上调, 鞘内注射 A317491 (P2X3 受体的选择性拮抗剂) 可减轻大鼠的机械性和热痛觉异常^[15]。此外, 既往的研究报道了 P2X3 受体在肿瘤细胞注射诱导的初级感觉传入中的上调, 而在外周和中枢阻断 P2X3 和 P2X3 受体有助于缓解 CIBP (Kaan 等, 2010)。

(2) 调节阿片肽及其受体表达: 阿片肽作为重要的免疫调节因子, 在 CIBP 的产生中也起着重要作用。在 CIBP 模型大鼠中, 在 DRG 和脊髓中观察到 μ 阿片受体 (μ -opioid receptor, MOR) 的下调, 抑制了内源性阿片类系统, 并导致痛觉过敏和对阿片类药物治疗的反应受损 (Yamamoto 等, 2008)。研究发现 HDAC 抑制剂能够恢复脊髓 MOR 基因表达的抑制, 并对 CIBP 大鼠产生镇痛作用^[16]。脑啡肽是中枢神经系统含量最高的内源性阿片肽, 其是前脑啡肽原基因转录翻译为前脑啡肽原 (proenkephalin, PENK) 后裂解而成的五肽, 研究发现骨癌痛组在接种后 7 天脊髓前 PENK mRNA 有所升高, 而接种后 14 天、21 天时均逐渐减少, 提示骨癌痛可导致小鼠脊髓内源性脑啡肽异常 (孙怡等, 2012)。

4. 其他

越来越多的证据表明中枢神经的下行抑制和易化系统参与 CIBP 的发病机制。研究发现阻断 5-羟色胺 3 型 (5-HT₃) 受体会减弱从大脑到脊髓的下行兴奋性控制, 并降低浅背角 WDR 样细胞对热和机械刺激的反应, 这表明不仅是外周或脊髓的参与增加了神经元兴奋性, 异常的下行控制也促进了这种变化^[17]。此外, 趋化因子连同其受体共同介导癌痛的产生。通过接种 Walker256 乳腺癌细胞进入大鼠胫骨髓腔内建立 CIBP 模型, 研究发现肿瘤细胞接种诱导脊髓中趋化因子 CXCL10 及其主要受体 CXCR3 增加, 阻断 CXCL10/CXCR3 通路的可防止 CIBP (Bu 等, 2014)。研究发现将 RM-1 前列腺肿瘤细胞接种到小鼠股骨髓腔内可以导致骨破坏和疼痛过敏, 趋化因子 CXCL1 及其受体 CXCR2 分别

在脊髓星形胶质细胞和神经元中增加, 同时 NF- κ B 介导脊髓星形胶质细胞中 CXCL1 上调参与 CIBP 的维持。此外, 增加的脊髓趋化因子受体 CXCR1 激活也可通过 JAK2/STAT3 信号通路介导 CIBP (Xu 等, 2014)。

近年来有研究发现癌痛的发生与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 有关。研究表明 VEGF 家族的配体通过选择性激活人类癌症和小鼠模型感觉神经元中表达的 VEGFR1 来促进癌症相关疼痛, 抑制 VEGFR1 可减少癌症相关疼痛, 提示 VEGF 直接刺激初级感觉神经元参与癌痛外周痛觉调制 (Selvaraj 等, 2015)。将 Walker256 乳腺癌细胞注入大鼠右侧胫骨腔内构建转移性乳腺癌骨痛模型, 癌痛大鼠脊髓背角 VEGF-A 及其受体 VEGFR2 的表达上调, 阻断 VEGF-A 或 VEGFR2 可以显著减轻肿瘤诱导的机械性痛觉异常和热痛觉过敏。VEGF-A/VEGFR2 一方面通过蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 信号通路介导神经元敏化, 另一方面通过 Src 家族酪氨酸激酶 (Src family tyrosine kinase, SFK) 信号通路介导小胶质细胞激活和促炎因子合成, 促进中枢敏化, 提示 VEGF-A 和 VEGFR2 可能参与和脊髓中枢敏化有关的骨癌痛调节机制 (Hu 等, 2019)。

CIBP 是一种复杂的疼痛状态, 包括伤害性和神经性成分, 其发生机制区别于炎性痛和神经病理性疼痛, 可能包括了骨骼周围神经的损伤和变形、兴奋脊髓神经元、激活胶质细胞、不同受体的活化以及异常的下行控制系统、上调趋化因子及其受体、上调 VEGF 家族配体及其受体等多方面作用途径。1999 年 Schwei 率先报道了一种纤维肉瘤导致的小鼠股骨癌痛模型 (Schwei 等, 1999), 2002 年建立了一种更受认可的在大鼠胫骨内注射乳腺癌细胞的转移癌痛模型 (Medhurst 等, 2002)。但由于造模时各研究人员选择的原发肿瘤细胞株不同, 导致目前研究涉及的 CIBP 模型各不相同, 也在一定程度上限制了其中枢机制研究的深入。但目前已经明确的中枢机制仍可以为药物、电针等治疗方法提供许多研究途径, 例如从抑制胶质细胞活化或靶向 VEGF 研发新药, 或从抑制炎症反应、神经元兴奋等方面探索电针镇痛机制等。

二、针刺干预 CIBP 的机制研究进展

1. 调节神经递质释放

针刺镇痛本质上是疼痛区域的传入冲动和来自穴位的冲动在中枢神经系统不同水平的整合过程的表现。阿片肽、谷氨酸、5-HT、 γ -氨基丁酸等神经



递质都参与了针刺镇痛的过程, 其中研究最广泛的是内源性阿片肽理论 (Qian 等, 2020)。针刺激活脑内的内阿片肽系统, 通过脊髓内的内阿片肽神经元释放相应递质, 作用于初级感觉传入末梢受体, 减少 P 物质的释放, 从而抑制伤害性感受神经元的痛反应; 其次, 脑区中内阿片肽能神经元兴奋, 释放递质, 通过复杂的神经元交换参与下行抑制系统, 抑制痛觉传递的作用; 同时, 垂体中的内啡肽释放至血液内, 也发挥了一定的镇痛作用。电针缓解癌痛可能的外周机制是: 电针通过刺激局部穴位, 启动内源性镇痛机制, 引起中枢 β -内啡肽的合成和释放, 并增加 β -内啡肽释放入血的含量, 减弱或阻滞痛觉信号的传递, 达到镇痛目的 (赵彦芬等, 2015)。陆琪赟等^[18]研究发现电针干预后大鼠痛阈均显著升高, 外周血 β -内啡肽的含量均增高, 提示电针可能通过增加 β -内啡肽的含量提高痛阈。杜英俊等^[19]研究表明电针上调的是癌痛大鼠患侧 DRG 中的 MOR、 δ 阿片受体 (δ -opioid receptor, DOR)、 κ 阿片受体 (κ -opioid receptor, KOR)、阿黑皮素 (pro-opiomelanocortin, POMC) 及前强啡肽 (prodynorphin, PDYN) mRNA 的表达, 推测电针对抗骨癌痛的机制可能与提高外周 MOR、KOR 和内/强啡肽前体的基因表达有关。梁宜等^[20]发现癌痛大鼠 DRG 中 MOR 免疫阳性细胞表达明显减少, MOR 和 KOR mRNA 表达增加, 但 DOR mRNA 表达变化不显著; 电针后大鼠血浆中 β -内啡肽、强啡肽 A 和甲硫氨酸脑啡肽含量变化并不明显, 提示增加外周阿片受体表达可能是电针减轻骨癌痛的作用机制之一。

嘌呤信号通路被认为是电针镇痛的关键通路之一。癌细胞的骨转移在破坏骨骼时会与其他炎症细胞一起释放大量的 ATP, 从而持续激活伤害感受器, 导致外周敏化。Tian 等^[21]发现 P2X3R 表达水平在同侧 L₄~L₆ DRG 中显著上调, 而电针能够抑制同侧 DRG 中 P2X3R 的过度表达和功能活性, 提示 P2X3R 在电针抗外周致敏中可能起到重要作用。

2. 抑制胶质细胞活化

激活脊髓中的小胶质细胞和星形胶质细胞促进 CIBP 的发生发展, 抑制胶质细胞活化及其产生的促炎因子可以缓解 CIBP (Dai 等, 2019)。研究观察发现癌痛模型大鼠 SDH 内 GFAP 表达增加, 而电针能抑制 GFAP 表达, 并减少星形胶质细胞增生 (蒯乐等, 2012)。电针结合吗啡对癌痛的干预效果要明显优于单纯电针或单纯吗啡, 电针能够明显抑制癌痛大鼠 SDH 内 GFAP、IL-1 β 、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 的表达 (陆琪赟等, 2016)。钟

雪梅等^[22]先在大鼠左侧胫骨行 MRMT-1 乳腺癌细胞接种术制备骨癌痛模型, 后予腹腔注射盐酸吗啡诱导骨癌痛-吗啡耐受模型, 并于接种术后 15 天给予骨边刺结合电针治疗, 结果发现, 骨癌痛大鼠缩足阈值下降, DRG 中组蛋白 HDAC1、去乙酰化酶 2 表达升高; 而吗啡耐受大鼠背根神经元中 HDAC1 蛋白表达增多, HDAC2 有上升趋势。早期骨边刺结合电针可以抑制 DRG 中 HDAC1 蛋白表达、上调 MOR 蛋白表达, 从而减轻骨癌痛模型大鼠的吗啡耐受。此外, 通过对 24 项针刺治疗骨癌痛动物模型实验进行荟萃分析得出结论: 电针可显著增加 CIBP 动物的缩足阈值和缩足潜伏期, 针药结合可以加强单一药物的效果。机制研究表明针刺治疗能够有效降低 CIBP 动物 SDH 中 GFAP 和 IL-1 β 的表达水平^[23]。

3. 调节下行抑制和易化系统

延髓头端腹内侧区 (rostral ventromedial medulla, RVM) 是疼痛下行抑制和易化系统的重要组成部分。在骨转移癌痛发生过程中, RVM 和脊髓中 5-HT 的表达明显增加^[24]。脊髓神经元中 5-HT 的主要受体亚型是 5-HT₃AR, 位于初级传入 C 纤维末端。RVM 中 5-HT 阳性神经元的激活导致 5-HT 下行到脊髓与 5-HT₃AR 结合, 引起 RVM 下行易化, 从而激活易化系统引起神经病理性疼痛 (Mase 等, 2011)。此外, 表达 MOR 的 RVM 神经元亚群也参与了维持热痛觉过敏。MOR 的主要内源性配体是内吗啡肽 (endomorphin, EM) (包括 EM-1 和 EM-2) 和 β -EP。EM1 和 EM2 表现出强大的阿片活性, 并以高选择性和亲和力与 MOR 结合。电针可以拮抗脊髓 5-HT₃AR 上调和 MOR 下调, 同时拮抗 RVM 和脊髓中的 5-HT 上调和 EM-1 下调, 从而减轻 CIBP 大鼠的机械性痛觉过敏^[25]。多项研究表明针刺治疗能够调节特定脑区的活动, 包括躯体感觉皮质、边缘系统、基底神经节、脑干和小脑。大脑对针刺的反应包括一个广泛的区域网络, 该网络不仅与躯体感觉一致, 还与情感和认知处理过程一致 (Huang 等, 2012)。针刺可能通过影响大脑的边缘系统来调节对疼痛的情绪反应, 从而使疼痛更容易忍受。

4. 其他

Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是一个模式识别受体家族, 属于 I 型跨膜受体蛋白。TLR9 在外周免疫细胞和中枢神经系统内广泛表达, 并能调节下游炎性细胞因子, 在痛觉敏化中发挥重要作用。研究发现, CIBP 大鼠脊髓内的 TLR9 表达显著升高, 提示 TLR9 是癌痛产生和维持的机制之一。单纯电针治疗可以降低 TLR9 在脊髓内的表达, 从



而发挥镇痛效应(覃双来等, 2019)。但也有研究发现, 隔日在一侧“足三里”和“昆仑”穴给予多次电针治疗后, 胫骨癌痛大鼠的机械性痛阈无显著性改变, 脊髓内 TLR9 表达也无明显变化(张长江等, 2012)。造成这种差异的原因可能与电针参数不同有关, 导致电针刺激强度不足以达到治疗效果。在之后的研究中, 可以进一步优化参数, 获得更明确、可重复性高的研究结果, 为电针的镇痛机制研究提供助力。

中枢或外周神经系统中某些分子的磷酸化有助于 CIBP 大鼠的痛觉过敏。已有研究发现, DRG 中雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、Ser2481、Ser2448 和 Thr2446、S6K (Thr389) 以及 Akt (Ser473) 的磷酸化在 CIBP 组和电针组中显示出相反变化, 提示 mTOR 可能是电针治疗 CIBP 的潜在靶点^[26]。此外, 趋化因子及其受体也参与针刺镇痛机制。研究发现 NF- κ B 和趋化因子 CXCL12 调节慢性疼痛的形成, 电针可能是通过抑制中脑导水管周围灰质 (midbrain periaqueductal gray, PAG) 中 NF- κ B 的磷酸化来降低 CXCL12 的表达, 从而缓解 CIBP^[27]。

电针参数是影响疗效的一个关键因素。近年来关于电针治疗骨癌痛参数研究的文献较少, 参数设置的不同可能会导致治疗效果的差异, 也有可能出现阴性结果, 产生的作用效应机制也不尽相同。通过将乳腺癌腹水瘤细胞 Walker256 注射到大鼠胫骨骨髓腔内建立癌痛模型, 选取背部双侧 L₃~L₅“夹脊穴”, 采用 2/100 Hz 疏密波, 1 mA 或 2 mA 电流强度进行电针干预, 结果 1 mA 电针与 2 mA 电针均能提高胫骨癌痛大鼠的痛阈, 且 2 mA 电针提高外周血 β -内啡肽含量的作用优于 1 mA 电针(陆琪赞等, 2016)。观察不同电流强度电针“夹脊”穴对 Walker256 接种的胫骨癌痛大鼠模型痛阈的影响, 发现 2 mA 电针的镇痛作用优于 1 mA 电针, 并与 5 mg/(kg·d) 吗啡有协同作用(蒯乐等, 2012)。杜英俊等^[19]建立同样的大鼠骨癌痛模型, 取双侧“后三里”和“跟端”穴, 分别采用 2 Hz、100 Hz 和 2/100 Hz 3 种不同频率进行每日 1 次和隔日 1 次治疗, 结果发现电针的镇痛效果与频率、频次均不相关。梁宜等^[20]采用相同模型, 电针干预双侧“足三里”和“昆仑”穴, 设置 2/100 Hz 疏密波, 刺激强度 0.5-1.0-1.5 mA (每个强度刺激 10 min), 结果提示电针治疗大鼠骨癌痛镇痛最佳。Tian 等^[21]通过注射 MRMT-1 乳腺癌细胞至大鼠左侧胫骨骨髓腔建立骨癌痛模型, 取双侧“足三里”和“昆仑”穴, 采用相同的电流强度、频率进行电

针治疗, 研究结果同样表明电针对 CIBP 大鼠有显著的镇痛效应。

现有研究已经证实, 电针或针刺可以明显缓解 CIBP, 其机制包括调节外周阿片肽含量及阿片受体表达、调节嘌呤信号通路中的 P2X3R 表达水平; 抑制胶质细胞增生及其产生的促炎因子; 调节脊髓中 5-HT、MOR、EM-1 的表达从而调节下行抑制和易化系统等多方面。然而部分基础研究在设计实验方案时仅考虑了针刺治疗 CIBP 的外周机制, 且文章质量不高。机制研究多集中于胫骨癌痛, 但实际临床诊疗中, 脊柱转移瘤导致的脊柱疼痛是最常见的 CIBP 类型, 但目前尚缺乏对此类癌痛的研究。同时, 因为电针疗法有电流、频率、时间、针刺穴位等多种影响电针镇痛效果的因素, 需要更多的研究筛选出最佳的电针治疗方案。此外, 并不是所有骨癌痛动物模型都能很好模拟临床资料, 仍需进一步研究能够精确模拟人类状况的动物模型, 以使得研究结果更加满足临床实际应用。

三、针刺在 CIBP 中的临床应用

1. 普通针刺

针刺具有疏通经络, 调和阴阳, 扶正祛邪的功效, 目前临床常应用针药结合方法帮助 CIBP 病人缓解疼痛。魏心昶等^[28]采用常规针刺中脘、下脘、气海、关元, 以及阿是穴围刺方法治疗肾癌术后多发性骨转移, 并电针双侧足三里、悬钟(连续波, 30 Hz, 2 mA)。治疗后病人疼痛明显减轻, VAS 评分降低, 用药量减少, 且精神状况、食欲、睡眠均好转。针刺作为补充疗法治疗肝细胞癌骨转移引起的神经性疼痛, 穴取居髎、环跳、阳陵泉、丘墟、委中和足三里, 捻针直至得气, 留针 15 min, 每周 1 次, 结果发现针刺治疗可以显著改善病人爆发痛, 减少吗啡的使用剂量, 并提高生活质量^[29]。赵文麟等^[30]采用连续压式手法针刺攒竹、太溪穴, 得气后每 10 min 行针 1 次, 持续行捻转补法 30 s, 留针 30 min, 结果发现针刺联合唑来膦酸注射液治疗乳腺癌骨转移可显著提高唑来膦酸注射液临床疗效, 提高病人生活质量。芦殿荣等^[31]采用针刺补肾祛瘀法, 选取足三里、大杼、悬钟等穴, 予平补平泻手法, 在进针 15 min 后行针 1 次, 留针 30 min, 并联合盐酸羟考酮控释片口服治疗中重度 CIBP, 结果发现针药结合与单纯西药组相比能明显地缓解疼痛, 且针刺能有效缓解西医镇痛药引起的呕吐、便秘等不良反应。刘东篱^[32]研究发现, 单独运用“开阖六气针法”治疗轻度 CIBP 的总有效率高于口服塞来昔布, 且 NRS 评分均低于同时期镇痛药治疗。



对于中度 CIBP, 针药结合相比于单纯三阶梯镇痛药物治疗可以更显著减轻病人疼痛程度, 有效提高疼痛缓解率。且针刺可以帮助减少阿片类药物使用量, 减轻药物不良反应, 具有良好的安全性。陈卓等^[33] 针刺联合盐酸羟考酮控释片治疗椎体转移所致重度癌性疼痛, 结果发现针药结合治疗疼痛缓解率明显高于单一盐酸羟考酮控释片治疗, 且病人的抑郁和焦虑状态得到改善。

2. 其他

温针灸是在针刺治疗基础上加上艾灸的温热刺激, 具有温通经脉、行气活血的功效。王捷^[34] 在气海、足三里、阿是穴处采用温针灸配合三阶梯镇痛药, 显著降低了肺癌骨转移病人的 NRS 评分, 效果明显优于针刺配合三阶梯镇痛药组和单纯西药组。张旭岗等^[35] 将 30 例椎体骨转移癌病人随机分为对照组和试验组, 对照组采用放射性碘 125 粒子植入结合经皮骨水泥术治疗, 试验组则在术后联合温针灸治疗。结果显示, 温针灸联合西医治疗能更加有效地减轻癌痛程度。吴继等^[36] 利用电针联合皮质下、神门、交感、上耳根、下耳根等耳穴, 结合三阶梯镇痛药, 明显减轻了癌性疼痛, 减少药物用量, 同时提高病人免疫功能。王敬等^[37] 将 60 例中、重度癌痛病人随机分为两组, 对照组常规给予氨酚羟考酮片, 试验组在此基础上辨证进行耳穴埋豆, 结果显示试验组病人药物不良反应及服用药物总量明显低于对照组。蒋云峰^[38] 研究发现穴位埋线可以增强三阶梯镇痛法的镇痛效果, 减少不良反应, 提高骨癌痛病人的生存质量。

近年来关于针刺治疗 CIBP 的临床试验大多数发表为中文研究, 其中涉及针刺、电针、温针灸、耳穴按压等多种疗法, 也有将不同疗法组合使用的综合疗法, 为临床治疗骨转移癌痛提供了更广阔的思路。临床研究中, 针刺治疗 CIBP 大部分都是针药结合的研究, 单纯针刺缓解 CIBP 的作用还有待于探讨。例如, 有研究采用针刺命门及关元穴, 同时配合氨酚曲马多片治疗腰椎转移癌痛, 总有效率达 93.3% (丁庆刚, 2014), 其只证明了针药结合治疗骨转移癌痛的有效性, 并不能说明单独针刺的疗效。从目前的文献来看, 针刺的作用更多体现在降低不良反应、增进疗效方面。同时, 针刺疗法在 CIBP 中的安全性问题也不容忽视。由于 CIBP 病人具有痛觉过敏或异常疼痛的独特临床特征, 针刺导致的短暂疼痛刺激也可能是无法忍受的, 因此需要谨慎对待针刺反应强烈的病人。此外, 针刺对于接受放化疗的病人可能更容易导致局部皮肤感染和出

血。因此, 在临床试验中应设计更加合理的研究方案以探讨单独针刺的治疗作用, 同时严格地设置纳排标准, 最大程度控制试验的变量, 保证受试者的安全。

四、小结

CIBP 是晚期恶性肿瘤病人最常见的慢性疼痛, 其发生机制尚未完全明了。现代医学治疗 CIBP 的短期疗效确切, 但存在一定的不良反应。近年来关于针刺联合药物治疗 CIBP 的临床研究日益增多, 结果均提示相较于单纯药物治疗, 联合针刺治疗能更有效地缓解病人的疼痛, 降低镇痛药剂量, 减轻病人对药物的耐受性及不良反应, 并能改善病人负性情绪, 提高生存质量。但目前有关针刺治疗 CIBP 的高质量临床研究为数不多, 主要存在以下问题:

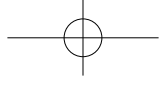
①大多数临床研究只是单纯的病例探讨, 没有严格设计的对照、盲法, 缺乏随机分组和分配隐藏等方法; ②缺乏规范的针刺及药物治疗方案和客观的评价指标; ③研究干预时间较短, 且没有对病人进行较长时间的随访。在今后的研究中, 研究者们应该注重病例的排纳标准、疗效的判定标准、结合主客观评价指标, 设计大样本、多中心的临床随机对照试验, 才能提高研究结果的循证证据等级, 推动针刺治疗 CIBP 的临床应用。

随着对 CIBP 发生发展机制和针刺镇痛原理研究的深入, 关于针刺治疗 CIBP 的基础研究也逐渐完善。本文通过整理分析针刺治疗 CIBP 的相关文献发现, 基于 CIBP 可能的发病机制, 针刺可以通过调节神经递质释放、抑制胶质细胞活化、调节下行抑制和易化系统等多种途径发挥镇痛效应, 还可以通过降低 TLR9 表达、调节 mTOR 磷酸化、调节趋化因子等来改善 CIBP 症状。然而部分研究仅考虑外周机制, 更深入的中枢作用机理有待探索。但相信随着癌痛机制研究的快速更新, 针刺镇痛研究也会更侧重于脑区网络、神经环路、脑内各神经递质等的变化, 并利用膜片钳、化学遗传、光遗传等新技术, 进一步丰富针刺镇痛原理, 从而更好地指导痛症的针刺治疗, 为针灸临床适应证的拓展及针灸学科的发展提供依据。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Falk S, Dickenson AH. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain[J]. Clin Oncol, 2014, 32(16):1647-1654.
- [2] Vargas-Franco JW, Castaneda B, R  dini F, *et al.*



- Paradoxical side effects of bisphosphonates on the skeleton: what do we know and what can we do?[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8):5696-5715.
- [3] Mao JJ, Liou KT, Baser RE, *et al*. Effectiveness of electroacupuncture or auricular acupuncture vs usual care for chronic musculoskeletal pain among cancer survivors: the peace randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(5):720-727.
- [4] Ling F, Qi W, Li X, *et al*. Bibliometric analysis of acupuncture therapy for cancer pain over the past 10 years[J]. *J Pain Res*, 2016, 16:985-1003.
- [5] 张春鹏, 周庆辉. 骨癌痛模型研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(10):774-777.
- [6] 李琪琪, 林健清. 小胶质细胞活化参与骨癌痛机制的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(9):685-688.
- [7] Fang D, Kong LY, Cai J, *et al*. Interleukin-6-mediated functional upregulation of TRPV1 receptors in dorsal root ganglion neurons through the activation of JAK/PI3K signaling pathway: roles in the development of bone cancer pain in a rat model[J]. *Pain*, 2015, 156(6):1124-1144.
- [8] Liu S, Liu YP, Lv Y, *et al*. IL-18 contributes to bone cancer pain by regulating glia cells and neuron interaction[J]. *Pain*, 2018, 19(2):186-195.
- [9] He XT, Hu XF, Zhu C, *et al*. Suppression of histone deacetylases by SAHA relieves bone cancer pain in rats via inhibiting activation of glial cells in spinal dorsal horn and dorsal root ganglia[J]. *Neuroinflammation*, 2020, 17(1):125.
- [10] Inoue, Kazuhide, Makoto Tsuda. Nociceptive signaling mediated by P2X3, P2X4 and P2X7 receptors[J]. *Biochemical pharmacology*, 2021, 187:114309.
- [11] 施任怡, 蔡杨乾, 杜俊英, 等. P2X 受体在骨癌痛发生和维持中的作用及其机制探讨 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(8):623-627.
- [12] Wu P, Wu X, Zhou G, *et al*. P2X7 receptor-induced bone cancer pain by regulating microglial activity via NLRP3/IL-1 β signaling[J]. *Pain Physician*, 2022, 25(8):E1199-E1210.
- [13] Wu P, Zhou G, Wu X, *et al*. P2X7 receptor induces microglia polarization to the M1 phenotype in cancer-induced bone pain rat models[J]. *Mol Pain*, 2022, 18: 17448069211060962.
- [14] Falk S, Appel CK, Bennedbaek HB, *et al*. Chronic high dose P2X7 receptor inhibition exacerbates cancer-induced bone pain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 845:48-55.
- [15] Gu YJ, Qian HY, Zhou F, *et al*. Folic acid relieves bone cancer pain by downregulating P2X2/3 receptors in rats[J]. *Brain Res*, 2023, 1811:148405.
- [16] Hou X, Weng Y, Ouyang B, *et al*. HDAC inhibitor TSA ameliorates mechanical hypersensitivity and potentiates analgesic effect of morphine in a rat model of bone cancer pain by restoring μ -opioid receptor in spinal cord[J]. *Brain Res*, 2017, 1669:97-105.
- [17] 赖桂花, 王菲, 聂多锐, 等. 骨转移癌痛发病机制及中医药防治研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(11):231-239.
- [18] 陆琪赞, 王凡, 章婷婷, 等. 不同电流强度电针对胫骨癌痛大鼠外周血 β -内啡肽含量的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9):3329-3332.
- [19] 杜俊英, 房军帆, 陈宜恬, 等. 电针抗大鼠骨癌痛的参数优选及其对阿片受体和前体 mRNA 表达的干预 [J]. 中国针灸, 2015, 35(2):161-168.
- [20] 梁宜, 杜俊英, 房军帆, 等. 电针治疗大鼠骨癌痛的镇痛效应及其对外周阿片受体表达的干预 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11):4877-4882.
- [21] Tian SX, Xu T, Shi RY, *et al*. Analgesic effect of electroacupuncture on bone cancer pain in rat model: the role of peripheral P2X3 receptor[J]. *Purinergic Signal*, 2023, 19(1):13-27.
- [22] 钟雪梅, 房军帆, 江彬, 等. 早期骨边刺结合电针抗骨癌痛大鼠吗啡耐受效应及其对背根神经节 HDAC 与 MOR 表达的影响 [J]. 中国针灸, 2020, 40(4):405-410.
- [23] Yu ML, Qian JJ, Fu SP, *et al*. Acupuncture for cancer-induced bone pain in animal models: a systemic review and meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 30:2020:5606823.
- [24] Huang ZX. 张钰 (译). 延髓头端腹内侧区的 P2X7 受体参与骨癌痛: 下行易化机制 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(1):9.
- [25] Zhang C, Xia C, Zhang X, *et al*. Wrist-ankle acupuncture attenuates cancer-induced bone pain by regulating descending pain-modulating system in a rat model[J]. *Chin Med*, 2020, 15:13.
- [26] Wang W, Zhou Y, Cai Y, *et al*. Phosphoproteomic profiling of rat's dorsal root ganglia Reveals mTOR as a potential target in bone cancer pain and electro-acupuncture's analgesia[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 593043.
- [27] Xu M, Fei Y, He Q, *et al*. Electroacupuncture attenuates cancer-induced bone pain via NF- κ B/CXCL12 signaling in midbrain periaqueductal gray[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(18):3323-3334.
- [28] 魏心昶, 陆瑾, 李静, 等. 多发性骨转移癌痛案 [J]. 中国针灸, 2019, 39(4):417-418.
- [29] Su CF. Home care with acupuncture increased the quality of life in a patient with advanced cancer with neuropathic pain induced by bone metastasis: a case report[J]. *J Integr Med*, 2018, 16(3):208-210.
- [30] 赵文麟, 赵文树, 丁秀芳. 针刺联合注射用唑来膦酸干预乳腺癌骨转移病人疼痛的临床研究 [J]. 针灸临床杂志, 2018, 34(6):15-18.
- [31] 芦殿荣, 何生奇, 冯利, 等. 针刺补肾祛瘀法治疗中重度骨转移癌痛的临床研究 [J]. 世界中西医结合杂



- 志, 2018, 13(1):116-120.
- [32] 刘东篱. “开阖六气针法”治疗轻中度骨转移癌痛的临床研究及对血清 β -内啡肽、P物质水平的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [33] 陈卓, 肖宏宇, 程祺. 针刺联合盐酸羟考酮控释片治疗椎体转移所致重度癌性疼痛的临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(4):411-415.
- [34] 王捷. 温针灸治疗肺癌骨转移中重度疼痛的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [35] 张旭岗, 孙伟芬, 陈国蔚. 中西医结合治疗椎体骨转移癌临床观察[J]. 光明中医, 2020, 35(22):3618-3621.
- [36] 吴继, 张琰, 赵海音, 等. 针灸联合耳穴疗法治疗癌性疼痛的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(8):1904-1906.
- [37] 王敬, 芦殿荣, 毕然, 等. 耳穴埋豆干预骨转移中重度癌性疼痛临床观察 30 例[J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(2):43-45.
- [38] 蒋云峰. 穴位埋线疗法治疗骨转移性癌痛的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.

• 国际译文 •

前边缘皮质神经元自噬功能受损是神经病理性疼痛中焦虑共病的基础

内侧前额叶皮质 (medial prefrontal cortex, mPFC) 在慢性疼痛的预测、发展和调控过程中发挥重要作用。其神经可塑性适应不良是慢性神经病理性疼痛与焦虑共病的基础, 但其分子和神经元机制尚未阐明。该研究以大鼠坐骨神经分支选择结扎切断 (spared nerve injury, SNI) 神经病理性疼痛模型为研究对象, 观察大鼠在以焦虑样行为为特征的神经病理性疼痛的特定阶段, mPFC 的一个核心亚区, 前边缘皮质 (prelimbic cortex, PrL) 的作用。研究者首先发现, 在慢性神经病理性疼痛晚期, 大鼠出现焦虑样行为并伴有 PrL 神经元自噬损伤。随后通过带有神经元特异性启动子的腺相关病毒 (adeno-associated viral vector, AAV), 特异性下调 (模拟自噬损伤) 及上调 PrL 神经元内自噬水平 (挽救自噬损伤), 研究神经元自噬与慢性痛诱发的焦虑样行为的关系。结果表明, 下调 PrL 神经元自噬水平使 SNI 大鼠在慢性疼痛早期出现焦虑样行为, 但对正常大鼠无显著影响, 而上调 PrL 神经元自噬水平能够缓解 SNI 大鼠与慢性疼痛相关的焦虑样行为和机械痛敏。以上结果提示, PrL 神经元自噬功能的受损与慢性疼痛诱发的焦虑样行为存在因果关系。接下来, 研究者使用 Tet-on 系统, 特异性标记以焦虑样行为为特征的神经病理性疼痛的特定阶段所激活的 PrL 内 c-Fos⁺ 神经元亚群, 并通过化学遗传学手段抑制标记出的慢性疼痛诱发的焦虑相关神经元, 观察对焦虑样行为的影响。结果表明, PrL 中存在慢性疼痛诱发的焦虑相关神经元, 抑制它们可以缓解焦虑。免疫荧光染色发现, PrL 内与慢性疼痛共病的焦虑相关的 c-Fos⁺ 神经元特异性出现自噬功能受损。特异性上调 PrL 与慢性疼痛诱发的焦虑相关的 c-Fos⁺ 神经元自噬, 能够显著缓解慢性神经病理性疼痛大鼠的焦虑样行为。此外, 通过免疫荧光染色, 检测了慢性疼痛诱发的焦虑相关神经元的特征。结果显示, 被标记的慢性疼痛诱发的焦虑相关神经元主要为谷氨酸能兴奋性锥体神经元, 提示这些锥体神经元在慢性痛诱发的焦虑调控中起到主要作用。最后, 结合流式细胞荧光分选和蛋白质谱分析等技术, 探讨神经元自噬调节慢性疼痛诱发的焦虑样行为的分子机制。结果显示, 挽救神经元自噬损伤, 能够恢复树突棘密度并使突触可塑性的标志物 PSD-95 恢复正常水平。表明 PrL 神经元自噬可能通过调节突触稳态, 参与调控慢性疼痛共病的焦虑样行为。以上结果表明, PrL 神经元自噬功能受损是神经病理性疼痛与焦虑共病的基础。PrL 中存在慢性疼痛诱发的焦虑相关神经元调控焦虑, 且相对独立于痛感觉的调控。该研究从神经元和分子水平揭示了 PrL 在慢性疼痛与焦虑共病中的作用, 加深了对 PrL 功能异质性的理解, 为慢性疼痛的治疗提供新思路。

(Fu S, Sun HJ, Wang JX, *et al.* Impaired neuronal macroautophagy in the prelimbic cortex contributes to comorbid anxiety-like behaviors in rats with chronic neuropathic pain. *Autophagy*, 2024. doi:10.1080/15548627.2024.2330038. 北京大学神经科学研究所, 付苏译, 刘风雨校)