



• 特约综述 •

内脏疾病背根神经节交感-感觉偶联参与穴位敏化并放大针刺效应 *

李霞 吕涛 奚晗清 崔翔 刘坤[△] 高昕妍[△]

(中国中医科学院针灸研究所机能研究室, 北京 100700)

摘要 最初, 在神经病理痛模型中观察到背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 交感神经末梢异常芽生的现象。芽生的交感末梢围绕在 DRG 神经元周围, 形成“篮状结构”, 即交感-感觉偶联, 可以激活感觉神经元, 导致疼痛的发生。近年来, 学者注意到内脏病变 (如心肌缺血) 情况下, DRG 及相应交感节神经间亦发生交感-感觉偶联, 伴随心交感神经功能亢进。本团队既往的研究发现内脏疾病会引起体表痛觉过敏或牵涉痛, 参与穴位敏化。交感神经系统通过异常交感功能或者通过影响传入神经异常活动参与上述的病理性变化。而针刺这些敏化穴位放大了穴位本身的生物学效应。本文将阐述交感-感觉偶联与穴位敏化之间的联系以及针刺是否可以通过交感-感觉偶联对内脏疾病产生调控作用。

关键词 交感-感觉偶联; 针刺; 穴位敏化; 自主神经

Sympathetic-sensory coupling in the dorsal root ganglion is involved in acupoint sensitization and amplifies acupuncture effect in visceral diseases *

LI Xia, LV Tao, XI Han-qing, CUI Xiang, LIU Kun[△], GAO Xin-yan[△]

(Department of Physiology, Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China)

Abstract Initially, in a neuropathic pain model, the abnormal sprouting of sympathetic nerve endings in the dorsal root ganglion (DRG) was observed. The sprouted sympathetic nerve endings surround DRG neurons, forming a "basket-like structure", known as sympathetic-sensory coupling, which can activate sensory neurons and lead to the occurrence of pain. Recently, it has been noted that visceral pathologies such as myocardial ischemia give rise to sympathetic-sensory coupling between the DRG and corresponding sympathetic ganglion, often leading to cardiac sympathetic hyperfunction. Our prior research has demonstrated that visceral diseases can cause hyperalgesia or referred pain on the body surface and participate in acupoint sensitization. The sympathetic nervous system plays a pivotal role in these pathological processes, either by developing aberrant sympathetic function or by influencing afferent nerve activity. Moreover, acupuncture at sensitized points enhances the biological effects of these acupoints. The present article aims to explore the intricacies of sympathetic-sensory coupling and acupoint sensitization, and whether acupuncture can regulate visceral diseases via this coupling mechanism.

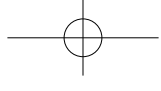
Keywords sympathetic-sensory coupling; acupuncture; acupoint sensitization; autonomic nerve

穴位作为针刺治疗疾病的刺激点, 可以通过躯体-自主神经反射调控内脏功能^[1]。大量的动物实验和临床研究发现, 内脏病变通过神经源性炎症反应在体表出现敏感区域, 与穴位重合率较高, 即穴位敏化现象, 其意义在于警示或寻求刺激以利于病变

的缓解^[2]。值得注意的是, 本课题组前期研究发现在敏化穴位进行针刺, 增加交感神经兴奋性, 可以放大针刺的调控效应, 帮助机体自我稳态修复^[3]。但是关于穴位敏化的机制尚未完全解析, 其可能的机制包括: ①同一神经元轴突分叉分别支配体表与

* 基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFC3500702); 国家自然科学基金面上项目 (82174518); 国家自然科学基金重点项目 (82330127)

[△] 通信作者 刘坤 liukun@mail.cintcm.ac.cn; 高昕妍 gaoxy@mail.cintcm.ac.cn



内脏, 内脏病变可以引起其所支配的体表发生神经源性炎症反应^[4]; ②背根神经节神经元和胶质细胞的互动, 使内脏病变的传入扩散引起的体表敏化^[5]; ③内脏疾病引起了沉默 C 感受器的“唤醒”等^[6]。上述机制都引起了支配穴位的感觉神经元异常兴奋。在神经病理性疼痛模型中, 观察到交感神经纤维在单个神经元周围形成密集的神丛, 即形成交感-感觉偶联的结构, 并可以反复激活所包绕的神经元, 引起神经元兴奋性改变^[7]。因此, 本文将探讨交感-感觉偶联与穴位敏化之间具体的联系机制以及针刺是否可以通过影响交感-感觉偶联对内脏疾病产生调控作用。

一、交感-感觉偶联的形成

交感神经系统传出(运动)系统, 具有自主功能, 如舒缩血管、调节心脏及其他内脏器官的活动。通常情况下, 它对感觉末梢作用很小。但在神经损伤的情况下, 神经节后交感神经传出和感觉传入之间可能会产生病理-生理偶合, 引起疼痛等感觉异常^[7]。虽然躯体疼痛是一种不愉快的感觉, 但它在调节稳态中发挥着积极的作用, 在避免组织损伤和风险方面至关重要。因此, 交感-感觉偶联能否引起机体自身对稳态的调节, 其可能的途径是什么? 将是我们重点关注的。

1. 交感神经和躯体感觉神经在外周的分布

交感-感觉偶联一般发生在外周皮肤、神经损伤处以及 DRG 等。交感神经在外周的分布主要来源于 T₁~L₃ 脊髓侧角细胞, 其发出节前纤维, 于交感干换元后发出节后纤维, 随脊神经分布到躯干和四肢的血管、汗腺和立毛肌。初级传入神经元胞体位于 DRG 或脑神经的神经节中。其周围突的末梢即是感受器; 中枢突(轴突)进入脊髓和脑干。交感神经在皮肤主要分布在真皮深层及浅层, 感觉纤维在真皮浅层分布密度最高。Ruocco 等^[8]发现, 在健康大鼠下唇皮肤内, 交感神经主要分布在真皮深层, 在进行双侧颈神经横断后, 在真皮浅层也发现了交感神经, 并和感觉神经纤维发生偶联。但目前还未有研究对交感神经如何穿过结缔组织到达真皮浅层, 与感觉纤维发生偶联做出相应解释。正常情况下, DRG 中的感觉神经元并不受交感神经系统的直接支配。在 DRG 切片中, 交感神经纤维主要与血管伴行, 但在神经损伤后能观察到 DRG 细胞区域整体交感纤维密度的增加, 以及交感纤维芽生与神经元形成“篮状结构”, 导致神经元的兴奋性发生改变^[9]。因此, 病理状态下引起交感的芽生是交感-感觉偶联形成的结构基础。

2. 交感纤维芽生的来源

交感纤维芽生可能来自支配血管的纤维, 也有可能起源于灰交通支, 或作为其他远端交感纤维的侧支纤维。在大鼠进行双侧颈神经横断术后, 在下唇皮肤内发现交感纤维芽生形成交感-感觉偶联, 但在切除颈上神经节后, 再进行双侧颈神经横断术, 发现交感纤维消失^[8]。Xie 等^[10]通过在脊神经结扎模型大鼠上切除灰交通支后, 发现 DRG 处交感纤维芽生及交感-感觉偶联现象均减少。而不同模型的发芽时间差异很大, 神经损伤越接近 DRG, 交感纤维芽生的速度就越快, 并且交感-感觉偶联在完整的细胞和受损细胞周围均会发生^[11]。在没有实施轴突切断术的情况下, 如果 DRG 周围出现局部炎症^[12]或 DRG 损伤, 也会引起交感纤维迅速发芽^[13]。因此, 交感纤维发芽与神经损伤密切相关。

既往研究认为神经营养因子(nerve growth factor, NGF)在交感纤维芽生中扮演重要角色。可能的原因如下: ①形成交感-感觉偶联的 DRG 内检测出来大量的 NGF 和其受体原肌球蛋白受体激酶(tropomyosin-receptor-kinase A, TrkA)。在 NGF 过表达的小鼠中, “篮状结构”优先在 TrkA 感觉神经元周围形成^[14]; ②外源性地增加 NGF, 促进交感-感觉偶联“篮状结构”的形成; 而减少 NGF 的表达, 可以减少“篮状结构”的形成^[15]。也有学者反对将 NGF 作为交感纤维发芽必要因子的论述, 因为拮抗 NGF 受体 TrkA 后, 不影响神经病理性疼痛模型中交感纤维发芽的现象^[16]。

在神经损伤的外周部位或在 DRG 内一些细胞因子的启动, 会促进交感纤维发芽, 如白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)^[17]、白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)^[18]。在没有神经和损伤的情况下, 鞘内注射 LIF 后, 在感觉神经元周围观察到许多神经元周围交感纤维芽生, 形成“篮状结构”^[17]; 在 IL-6 基因敲除小鼠中, “篮状结构”的形成明显受损, 这些结果表明 LIF 和 IL-6 是交感纤维芽生的重要因素^[18]。与此同时, 感觉神经元异常的自发性活动在 DRG 的交感纤维发芽中也起着关键作用。Xie 等^[19]通过下调神经元 Nav1.6 离子通道的表达, 有效地降低了神经病理性疼痛模型小鼠 DRG 的异常自发活动, 同时减少了交感纤维芽生, 这进一步证明了交感纤维芽生与神经元的自发性活动有关。

3. 交感-感觉偶联形成的两种假说

多数学者认为交感-感觉偶联与感觉神经元上的肾上腺素受体有直接或间接的关系, 并存在直接偶联机制和间接偶联机制两种假说。直接偶联假说



认为交感神经末梢释放去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE), 直接作用于感觉神经元上的 α -肾上腺素能受体 (α adrenergic receptor, α -AR), 从而使感觉神经元被激活, 导致疼痛的发生^[7]。而间接偶联假说认为交感神经末梢释放的 NE, 反过来作用于交感末梢自身的 α -AR, 促使交感神经释放非肾上腺素能的物质 (如前列腺素等), 从而导致感觉神经元敏化, 引起疼痛^[20]。

(1) 直接偶联: 在 1974 年, Wall 和 Gutnick^[21] 将周围神经的轴突切断后, 发现许多感觉神经元出现自发活动, 并且这些神经元对肾上腺素能激动剂敏感, 初级感觉神经元与交感神经可能以某种方式发生耦合, 这是第一次发现神经性疼痛的加剧与交感神经有关。Sato 等^[22] 在家兔耳大神经损伤模型中发现, $\alpha 2$ -AR 参与刺激交感神经引起的耳部皮肤 C 纤维伤害感受器的兴奋和敏化。随后 Chen 等^[23] 观察到发生交感纤维芽生的大直径神经元上 $\alpha 2$ -AR 表达上调, 使用 $\alpha 2$ -AR 激动剂可乐定可以增加疼痛行为。但交感纤维芽生的致痛作用也有可能是 $\alpha 1$ -AR 介导的, Zheng 等^[24] 使用 $\alpha 1$ -AR 激动剂, 可以增加交感-感觉偶联以及引起 DRG 处的感觉神经元簇状放电; 反之使用 $\alpha 1$ -AR 拮抗剂后, 此类感觉神经元簇状放电现象明显减少, 同时大鼠痛阈明显提高。

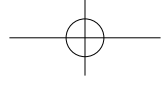
(2) 间接偶联: 1986 年 Levine 等^[20] 发表的研究证明 NE 与交感节后神经元末梢的相互作用介导痛阈的改变, 而非初级传入神经元的激活所介导的。研究发现通过皮内注射 NE, 可增加氯仿诱导的大鼠痛觉过敏, 通过使用 6-羟多巴胺或手术切除椎旁神经节的方法抑制交感神经后, 痛觉过敏消失, 并且外源性增加 NE 不再引起痛觉过敏。因此作者认为 NE 引起痛觉过敏的作用靶点在交感神经节后神经元 (sympathetic post-ganglionic neuron, SPGN) 纤维的突触前膜上。由于 NE 可以引起 SPGN 突触前膜释放前列腺素, 其所引起的痛阈改变也受 SPGN 的影响。Levine 等^[20] 在大鼠局部使用吲哚美辛 (可以抑制前列腺素合成), 发现 NE 引起的痛觉过敏完全消失, 因此认为 NE 通过与 SPGN 受体的相互作用促使 SPGN 的突触前终末产生前列腺素, 前列腺素则通过作用于小直径的传入神经元调节痛阈的改变。随后 Tracey 等^[25] 通过坐骨神经部分横断的大鼠模型, 同样发现 NE 皮下注射将增加痛觉过敏, 但交感神经切除术后, 再进行外源性 NE 的皮内注射, 将无法引起痛觉过敏, 该结果与 Levine 等结果一致, NE 使突触前肾上腺素受体激活导致了前列腺素的释放, 从而使伤害感受器敏感。

二、内脏疾病引起的交感-感觉偶联产生自主神经功能变化

生理情况下, 内脏感觉纤维走行于背根中, 通过 DRG 投射到脊髓背角; 内脏的交感节前神经元位于脊髓中间外侧柱, 轴突由前根进入脊神经后分出白交通支, 进入交感链换元或穿越到达椎前神经节换元 (节后神经元), 再到达靶器官; 参与靶器官功能的调控。病理情况下, 内脏感觉纤维将信息传至背根神经节, 激活感觉神经元, 灰交通支处的节后纤维芽生至异常激活的神经元周围, 形成“筑巢”样结构, 使得被包绕的神经元过度兴奋。最新的研究显示, 内脏疾病引起 DRG 感觉神经元的过度激活, 参与了对内脏疾病功能的调控^[26]。因此, 交感-感觉偶联是否参与 DRG 神经元的激活, 引起自主神经功能的变化, 调控内脏功能?

1. 心肌缺血引起交感-感觉偶联和交感兴奋性增加

心脏的交感神经节前神经元位于脊髓胸段 ($T_1 \sim T_5$) 侧角, 轴突投射到颈或胸神经节换元, 发出心上、中、下神经支配心脏。心表面的感觉传入纤维会触发交感兴奋反射, 投射到胸段脊髓背角, 引起心功能的变化。研究发现心源性交感神经兴奋反射是由辣椒素敏感的传入纤维介导的。减少大鼠辣椒素敏感的传入纤维, 能够阻断心源性交感兴奋反射, 说明心交感反射与心脏感觉传入的激活密切相关^[27]。Tu 等^[28] 从 DRG、颈上神经节 (superior cervical ganglia, SCG)、星状神经节 (stellate ganglia, SG) 等系统探讨了心肌缺血 (myocardial ischemia, MI) 引起的靶器官功能及交感-感觉异常改变的联系。病理状态下, 支配 SG 的感觉神经纤维可通过增加交感神经元的异常放电而加重交感兴奋反射, 增加大鼠的血压和心率。既往研究在大鼠 MI 模型 SCG 中发现降钙素基因相关肽免疫反应性 (calcitonin gene-related peptide immunoreactive, CGRP-IR) 或 SP 阳性纤维, 通过将逆行示踪剂 HRP 注射到 SCG, 观察到颈段 DRG 存在 HRP 和 CGRP 或 SP 共表达, 且在心肌梗死损伤后, HRP 和 CGRP 或 SP 在颈段 DRG 中的共表达明显升高, 这表明 DRG 的传入神经与 SCG 的传出神经之间存在通信, DRG 传入末端可能参与交感神经节后传出神经元的相互作用^[29]。Cui 等^[3] 发现在大鼠心肌梗死后 3 天和 7 天, 大鼠 $C_8 \sim T_6$ DRGs 和前臂皮肤中酪氨酸羟化酶免疫反应性 (tyrosine hydroxylase immunoreactive, TH-IR) 纤维和 CGRP 神经元/纤维均增加, 提示 DRG 和前臂皮肤中均有交感纤维末梢的萌发。此外, 萌发的 TH-IR 交感神经纤维包围了 CGRP-IR



DRG 神经元, 形成了交感神经-感觉耦合结构。

2. 结肠炎引起交感-感觉偶联和交感兴奋性增加

结肠炎症刺激也会影响交感神经系统和感觉神经元活动的变化。Tillisch 等^[30]以溃疡性结肠炎或肠易激综合征病人为研究对象, 通过心率变异性评估交感平衡和副交感神经反应以及内脏扩张引起的皮肤电导的变化, 发现较正常人交感神经活动增加及结肠炎牵涉痛区域皮肤电导增加。在结肠炎大鼠的 T₁₃~L₂ 和 L₆~S₁ DRG 中, 不仅发现促进交感纤维芽生的神经营养因子、神经肽水平升高, 而且 DRG 神经元电生理活性增加, 同时在 DRG 中观察到 TH 阳性的儿茶酚胺能神经支配增加。TH 阳性纤维不仅在结肠刺激的急性状态 (3 天) 增加, 而且还持续到结肠炎后 21 天 (结肠炎几乎痊愈)。此外, 研究还发现增生的交感神经围绕在中、大直径的神经元周围。因此, 认为急性结肠炎诱导持续的交感神经反应, 可能会促使交感信号输出到感觉通路, 从而对结肠发挥长期支配和调节作用^[30]。

三、内脏疾病引起的交感-感觉偶联参与穴位敏化

在生理状态下体表-内脏联系是自主神经及内脏器官对外界刺激或机体内在变化的感知 (内感受) 和反应, 是机体稳态调节的结构基础; 在内脏病理状态下这种联系引发了牵涉性体表 (穴位) 敏化, 同时也是针刺引发一系列神经生物学变化调控内脏感觉-运动以疗愈疾病的内在机制。

1. 敏化穴位是疾病的反应点

穴位敏化现象指的是在疾病病理状态下, 穴位局部出现的神经源性炎性反应, 表现为皮肤和皮下组织中的肥大细胞、免疫炎性细胞聚集, 并释放活性物质。这些变化在局部形成了一个“敏化池”或“炎性汤”, 导致了皮肤的感觉过敏或形态异常。这一现象与牵涉性感觉异常或“牵涉痛”、激痛点等相似, 都具有“按之快然”的特点, 因此在针灸临床上受到了广泛关注和应用。例如, 通过“揣穴”和“以痛为腧”的方法, 确定穴位所在, 从而进行有效的针灸治疗。中国中医科学院针灸研究所朱兵团队, 联合了全国十余所顶尖高校附属医院及省级三甲医院, 对超过 20 种疾病的穴位敏化现象进行了详尽的探讨。经过长时间的研究和临床数据收集, 他们成功地从 12,000 多例病人的案例中提炼出了穴位敏化在不同疾病中的共性规律并发表了系列研究报告^[31,32]。研究人员采用指压法检查冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛发作病人敏感点与穴位的关系, 观察到压痛敏感点与牵涉痛区域基本相符, 多

在上肢内侧、左胸前区 (心血管疾病常用穴区); 无牵涉痛的病人也出现压痛敏感点^[31]。另有研究发现, 结肠相关疾病在人体内的牵涉痛位置主要集中于腹部肚脐周围或左侧, 同时双下肢也有一定的牵涉痛^[32], 这些位置也是临床穴位常用的穴区。

穴位具有动态性, 其形态与功能会随着疾病的变化而发生改变, 可以根据内脏或深部组织的病变情况来改变其“沉寂/唤醒”的状态, 这种变化能够反映出脏器的功能状态^[2]。在动物实验中, 使用 40℃ 的热灸刺激相应皮节的穴位感受野无法激活脊髓背角广动力神经元 (wide dynamic range, WDR), 但是给予该大鼠长时间的直结肠扩张 (colorectal distension, CRD) 后, 再进行 40℃ 的热灸样刺激可以激活 WDR 神经元, 并且随着热灸温度的提高, 神经元的激活反应大幅度增加, 这说明长时间的 CRD 引起了外周敏化, 改变了 WDR 神经元对刺激的敏感性^[33]。同样, CRD 所引起的内脏伤害性传入能增加外周刺激 (如针刺) 对延髓的背柱神经元、延髓背侧网状亚核神经元和丘脑的腹后外侧核神经元的反应程度^[34,35]。因此我们认为, 这种由内脏疾病所引起外周敏化能增强中枢不同水平的神经元对外周刺激的反应性, 这可能是敏化穴位激活机体自身的稳态调节功能的部分机制。

通过对比敏化穴位和非敏化穴位皮肤, 发现 5-HT、HA、CGRP、SP 和 TRPV1 等活性物质在敏化穴位皮肤中明显增加^[36]。在膝骨关节炎模型大鼠, 敏化阳陵泉穴与鹤顶穴肥大细胞的数量和脱颗粒随着疾病严重程度的增加而增加。但“委中”穴肥大细胞未见明显改变^[37]。疾病状态下, 与之相关的膈穴局部微循环血流量及血管通透性显著增加^[38]。因此, 敏化穴位与非敏化穴位之间存在的物质改变的差异是敏化穴位发挥功能的基础。

2. 交感-感觉偶联引起感觉神经元超敏参与穴位敏化现象

如上文所述, 内脏疾病导致 DRG 和外周的交感纤维芽生, 其末梢围绕感觉神经元或纤维周围, 使得神经元的兴奋性发生改变, 可能是引起内脏疼痛和痛觉过敏的结构基础。在 TNBS 诱导的结肠炎大鼠 L₆ DRG 中, 过量的 TH-IR 纤维向 CGRP 感觉神经元萌芽, 并伴随内脏和牵涉区域后爪超敏反应^[39]。研究发现电针足三里 (ST36) 和上巨虚 (ST37) 通过抑制 L₆ DRG 中的 TH-IR 萌发, 缓解结肠和后爪超敏反应, 使用胍乙啶 (一种交感神经阻断剂) 抑制了电针的效应^[40]。同样的, 在大鼠 5% 葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的炎性肠病模

型中也发现结肠炎症引起了 L_6 DRG 的交感-感觉偶联现象, 电针 ST36 通过抑制 TRPV1/CGRP、ERK 和 TLR4 信号通路, 减少交感神经纤维的芽生和神经源性炎症反应, 降低了体表和内脏的痛觉超敏, 促进结肠炎的恢复^[41]。本课题组通过心肌缺血 (MI) 模型探讨交感-感觉偶联与穴位敏化的关系, 观察到依文思蓝指示的体表神经源性渗出主要出现在 $C_7 \sim T_6$ 皮节, 如胸部、左上背、上肢。这些渗出点与传统认识的穴位高度融合^[3]。在 DRG 及牵涉性敏化部位内关穴 (PC6) 的皮肤观察到交感神经芽生现象, 且该穴出现痛阈降低的现象, 选取内关穴进行电针, 可以调节心功能。进一步机制研究发现芽生的交感神经末梢释放 NE, 通过激活突触后的 α_2 -AR 参与牵涉痛的发生。使用 α_2 -AR 阻断剂育亨宾显著减少针刺内关穴对心功能的调节作用。心源性牵涉痛部位内关穴 (PC6) 引起感觉传入激活能够通过 α_2 -AR 介导的交感-感觉偶联调节心功能, 针刺则放大了这一生物学效应^[3]。运用 $DBH^{CHR2-eYFP}$ 小鼠制备 MI 模型时, 使用 40 mW 的蓝光特异性激活 DRG 处灰交通支, 可以增加心率以及心率变异性; 在 $DBH^{NPHR-eYFP}$ 小鼠, 针刺的同时给予 40 mW 的黄光刺激 DRG 处灰交通支, 能明显抑制针刺的效应, 进一步说明交感-感觉偶联参与针刺对 MI 小鼠心功能的调控 (见图 1)。

3. 针刺敏化穴位可增强自主神经兴奋性放大针刺调控效应

敏化的穴位, 不仅是疾病的反映点, 也是疾病的治疗点。内脏病变会引起躯体疾病, 如 IBS 伴有肌纤维痛, 结肠扩张引起腓肠肌肌纤维痛^[42]等。

反之, 体表的刺激, 也会影响内脏功能的改变。研究人员在腓肠肌注入酸性 (pH 4.0) 液体, 也可以引起结肠扩张的脊髓神经元致敏^[43]。李武等^[44]在天枢穴局部注射了 15% 的芥子油来模拟穴位敏化状态, 并与石蜡油对照组进行了比较。实验结果显示, 芥子油处理组的大鼠空肠运动频率和幅值出现了更明显的下降, 并且恢复正常的时间也较长。当对经过芥子油敏化的天枢穴施加针刺时, 大鼠空肠运动的抑制效果更为显著。此外, 芥子油敏化后的天枢穴在接受电针调控肠运动时, 其刺激阈值从 0.7 mA 降低到 0.4 mA, 而最大值则从 3 mA 下降到 2 mA。这些结果表明, 穴位炎性刺激模拟的敏化状态本身能够引起肠功能的改变, 并且可以放大针刺的效应。王嘉辉^[45]对冠心病稳定型心绞痛病人探查敏化部位, 发现敏化穴位较传统针刺组 (内关穴、阴郄穴、膻中穴和郛门穴) 在改善心绞痛病人相关症状效果更佳。因而敏化穴位的意义除了反映疾病, 更重要的是刺激敏化穴位在刺激量相同的情况下能产生更显著的生物学效应。

针刺敏化穴位进行内脏功能的调控是通过对自主神经反射实现的。针刺作为一种体表传入可能与自主神经节前纤维形成突触的节段反射, 且主要在脊髓水平完成, 即对靶器官同节段的躯体 (穴位) 进行刺激可通过躯体-交感反射对靶器官功能进行调节, 具有明显的“节段性”特征, 称之为“功能性单元穴位组”^[45]。皮肤肌肉血管、立毛肌、汗腺的感觉传入直接走行在脊神经中, 两者通过 DRG 投射到脊髓背角。内脏的交感节前神经元位于脊髓中间外侧柱, 发出节前纤维由前根进入脊神经后穿

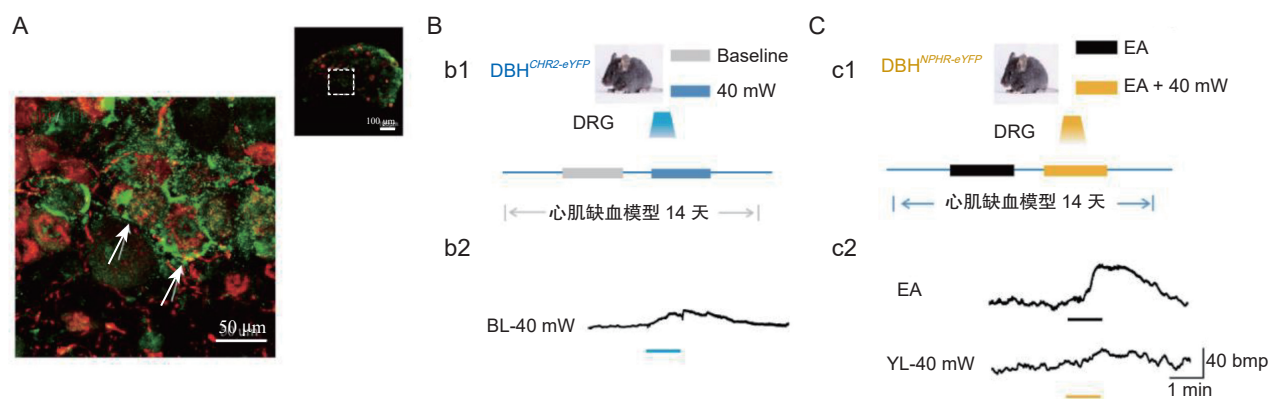


图 1 交感-感觉偶联参与针刺对 MI 小鼠心功能的调控 (A) 心肌缺血后 DRG 交感-感觉偶联现象示意图; (B) $DBH^{CHR2-eYFP}$ 小鼠在 DRG 处给予 40 mW 蓝光引起心功能的变化; b1: 蓝光的具体操作流程; b2: $DBH^{CHR2-eYFP}$ 小鼠在 DRG 接受 40 mW 蓝光刺激引起心率变化的代表性例图; (C) 黄光联合电针刺激对 $DBH^{NPHR-eYFP}$ 小鼠对心功能的影响; c1: 黄光及电针 PC6 的具体操作流程; c2: $DBH^{NPHR-eYFP}$ 小鼠在 DRG 接受 1 mA 电针刺激和 40 mW 黄光联合 1 mA 电针刺激引起心率变化的代表性例图。

过白交通支，进入交感链换元，发出节后纤维支配靶器官或节前纤维直接到达靶器官。以冠心病心绞痛为例，心经/心包经分布在上肢的穴位与心之间存在节段性的特异联系，即心脏的神经支配为脊髓T₁~T₅节段，心经、心包经穴位基本都位于T₁~T₃皮节，心源性牵涉痛也常出现在这些皮节的穴区。该敏化区的传入或针灸等加强传入，可以引发躯体-交感反射而调控心脏功能，同时针刺也可通过“闸门控制”抑制心脏的痛觉传入以缓解心绞痛。本课题组前期研究发现，在心肌缺血大鼠模型，针刺敏化穴位内关穴可以增加交感神经的放电，当切除内

关穴的感觉传入，交感神经的放电明显减少，而电针干预前使用β受体阻断剂^[46]或在敲除β1/2受体的小鼠^[47]进行实验，电针改善心肌缺血的效应亦被阻断。说明交感神经的兴奋是构成针刺敏化穴位调节心功能的重要环节。

综上所述，内脏病理情况下的穴位敏化以及针刺通过自主神经反射调节靶器官功能，均以体表-内脏联系为桥梁。交感-感觉偶联参与穴位敏化，不仅可以引起躯体-自主神经反应，调节内脏功能，其本身可以通过交感-感觉偶联激活交感神经影响内脏功能（见图2）。

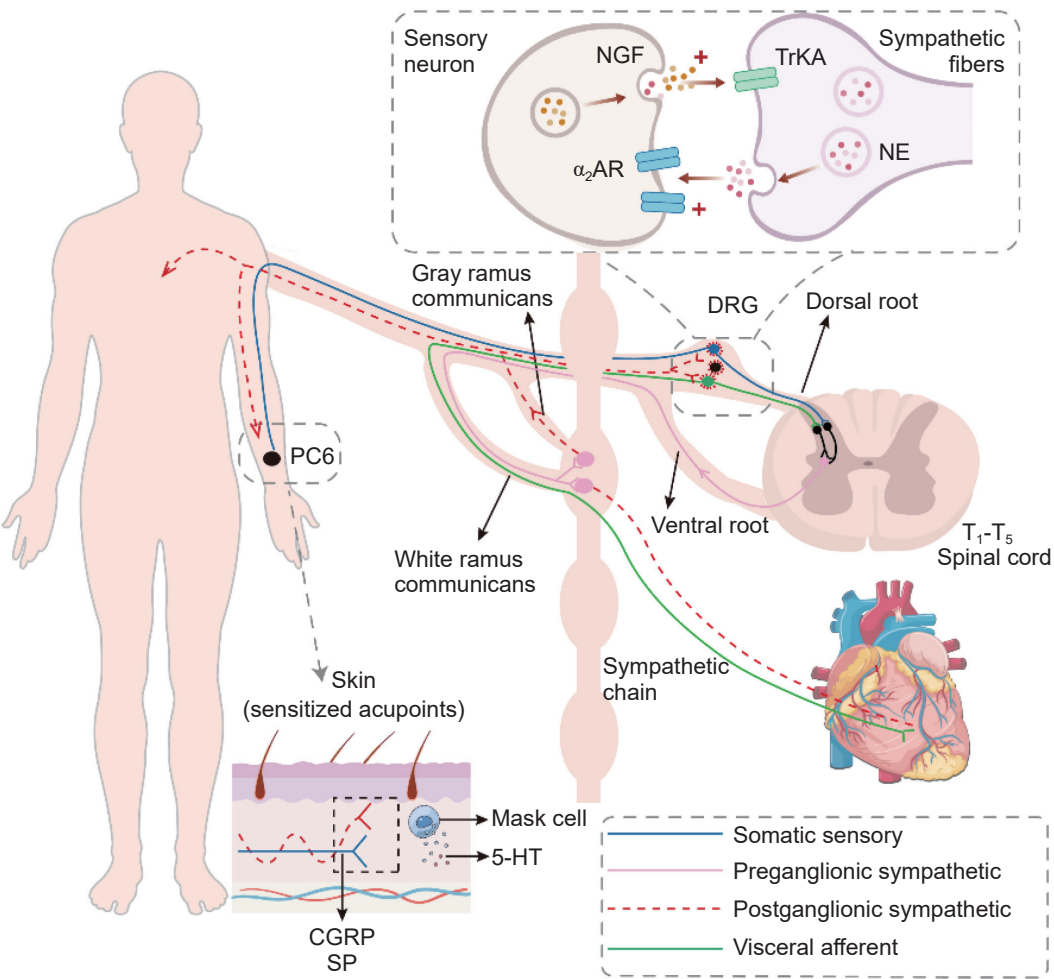
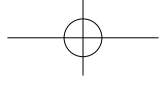


图2 内脏疾病引起的体表敏化传入与自主神经相互影响的模式图
以冠心病心绞痛为例，内脏疾病引起自主神经兴奋以交感末梢在DRG及敏化穴位芽生为特征。芽生的交感神经末梢释放大鼠肾上腺素，通过激活突触后的α₂-AR参与牵涉痛的发生。刺激敏化部位能够增加模型后自主神经的兴奋水平，改善内脏功能。
α₂ AR: α₂肾上腺素能受体; White ramus communicans: 白交通支; Gray ramus communicans: 灰交通支; Dorsal root: 背根; Sensory neuron: 感觉神经元; NGF: 神经生长因子; TrKA: 神经生长因子受体; NE: 去甲肾上腺素; DRG: 背根神经节; Ventral root: 腹根; T₁-T₅ Spinal cord: T₁-T₅脊髓; Sympathetic chain: 交感链; Skin: 皮肤; Sensitized acupoints: 敏化穴位; Mask cell: 肥大细胞; 5-HT: 5-羟色胺; Somatic sensory: 躯体感觉; Preganglionic sympathetic: 交感节前纤维; Postganglionic sympathetic: 交感节后纤维; Visceral afferent: 内脏传入; Sympathetic fibers: 交感纤维; CGRP: 降钙素基因相关肽; SP: P物质



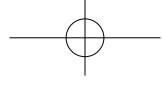
四、总结与展望

内脏病变可以通过兴奋内脏感觉传入,引起神经节和皮肤内交感纤维芽生,促使交感-感觉偶联形成和交感功能的改变,或皮肤血管、汗腺、立毛肌交感样反应,以及神经源性炎性反应,导致穴位敏化的发生。敏化穴位作为疾病的反应点和治疗点,又可通过躯体-自主神经反射激活自主神经影响内脏功能。针刺能够加强这一效应,帮助机体实现更快的自我稳态的修复。由于既往研究受技术的限制,未能精准地操控交感-感觉偶联,从而无法有力地证明交感-感觉偶联在调控心功能中的作用。随着技术不断进步和对人体自身健康与疾病认识的深入,针灸作为一种物理刺激疗法如何通过人体生理病理状态下特殊结构功能变化发挥作用的机制会不断解锁,这不仅仅是针灸科学内涵的阐释,也是对生命科学的原创性贡献。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Liu WH. Brief discussion on the broad-spectrum effect and specific effect of acupuncture-moxibustion[J]. World J Acupuncture-Moxibustion, 2023, 33(3):294-295.
- [2] 喻晓春,朱兵,高俊虹,等. 穴位动态过程的科学基础[J]. 中医杂志, 2007, 48(11):971-973.
- [3] Cui X, Sun G, Cao H, *et al.* Referred somatic hyperalgesia mediates cardiac regulation by the activation of sympathetic nerves in a rat model of myocardial ischemia[J]. Neurosci Bull, 2022, 38(4):386-402.
- [4] Fang Y, Han S, Li X, *et al.* Cutaneous hypersensitivity as an indicator of visceral inflammation via C-nociceptor axon bifurcation[J]. Neurosci Bull, 2021, 37(1):45-54.
- [5] Huang TY, Belzer V, Hanani M. Gap junctions in dorsal root ganglia: possible contribution to visceral pain[J]. Eur J Pain, 2010, 14(1):49.
- [6] Cui X, Liu K, Gao X, *et al.* Advancing the understanding of acupoint sensitization and plasticity through cutaneous c-nociceptors[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 822436.
- [7] McLachlan EM, Jänig W, Devor M, *et al.* Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia[J]. Nature, 1993, 363(6429):543-546.
- [8] Ruocco I, Cuello AC, Parent A, *et al.* Skin blood vessels are simultaneously innervated by sensory, sympathetic, and parasympathetic fibers[J]. J Comp Neurol, 2002, 448(4):323-336.
- [9] Shinder V, Govrin-Lippmann R, Cohen S, *et al.* Structural basis of sympathetic-sensory coupling in rat and human dorsal root ganglia following peripheral nerve injury[J]. J Neurocytol, 1999, 28(9):743-761.
- [10] Xie W, Strong JA, Zhang JM. Increased excitability and spontaneous activity of rat sensory neurons following in vitro stimulation of sympathetic fiber sprouts in the isolated dorsal root ganglion[J]. Pain, 2010, 151(2):447-459.
- [11] Ma W, Bisby MA. Partial sciatic nerve transection induced tyrosine hydroxidase immunoreactive axon sprouting around both injured and spared dorsal root ganglion neurons which project to the gracile nucleus in middle-aged rats[J]. Neurosci Lett, 1999, 275(2):117-120.
- [12] Xie WR, Deng H, Li H, *et al.* Robust increase of cutaneous sensitivity, cytokine production and sympathetic sprouting in rats with localized inflammatory irritation of the spinal ganglia[J]. Neuroscience, 2006, 142(3):809-822.
- [13] Chien SQ, Li C, Li H, *et al.* Sympathetic fiber sprouting in chronically compressed dorsal root ganglia without peripheral axotomy[J]. J Neuropathic Pain Symptom Palliation, 2005, 1(1):19-23.
- [14] Davis BM, Goodness TP, Sria A, *et al.* Over-expression of NGF in skin causes formation of novel sympathetic projections to trkA-positive sensory neurons[J]. Neuroreport, 1998, 9(6):1103-1107.
- [15] Jones MG, Munson JB, Thompson SWN. A role for nerve growth factor in sympathetic sprouting in rat dorsal root ganglia[J]. Pain, 1999, 79(1):21-29.
- [16] Ramer MS, Thompson SWN, McMahon SB. Causes and consequences of sympathetic basket formation in dorsal root ganglia[J]. Pain, 1999, Suppl 6:S111-S120.
- [17] Yamamori T. Localization of cholinergic differentiation factor/leukemia inhibitory factor mRNA in the rat brain and peripheral tissues[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991, 88(16):7298-7302.
- [18] Ramer MS, Murphy PG, Richardson PM, *et al.* Spinal nerve lesion-induced mechanoallodynia and adrenergic sprouting in sensory ganglia are attenuated in interleukin-6 knockout mice[J]. Pain, 1998, 78(2):115-121.
- [19] Xie W, Strong JA, Meij JTA, *et al.* Neuropathic pain: early spontaneous afferent activity is the trigger[J]. Pain, 2005, 116(3):243-256.
- [20] Levine JD, Taiwo YO, Collins SD, *et al.* Noradrenaline hyperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neurone terminals rather than activation of primary afferent nociceptors[J]. Nature, 1986, 23(6084):158-160.
- [21] Wall PD, Gutnick M. Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma[J]. Exp Neurol, 1974, 43(3):580-593.



- [22] Sato J, Perl ER. Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury[J]. Science, 1991, 251(5001):1608-1610.
- [23] Chen Y, Michaelis M, Janig W, *et al.* Adrenoreceptor subtype mediating sympathetic-sensory coupling in injured sensory neurons[J]. J Neurophysiol, 1996, 76(6): 3721-3730.
- [24] Zheng Q, Xie W, Lückemeyer DD, *et al.* Synchronized cluster firing, a distinct form of sensory neuron activation, drives spontaneous pain[J]. Neuron, 2022, 110(2):209-220.e6.
- [25] Tracey DJ, Cunningham JE, Romm MA. Peripheral hyperalgesia in experimental neuropathy: mediation by alpha 2-adrenoreceptors on post-ganglionic sympathetic terminals[J]. Pain, 1995, 60(3):317-327.
- [26] Sun M, Mao S, Wu C, *et al.* Piezo1-mediated neurogenic inflammatory cascade exacerbates ventricular remodeling after myocardial infarction[J]. Circulation, 2024, 149(19): 1516-1533.
- [27] Yoshie K, Rajendran PS, Massoud L, *et al.* Cardiac TRPV1 afferent signaling promotes arrhythmogenic ventricular remodeling after myocardial infarction[J]. JCI Insight, 2020, 5(3):e124477.
- [28] Tu G, Li G, Peng H, *et al.* P2X7 inhibition in stellate ganglia prevents the increased sympathoexcitatory reflex via sensory-sympathetic coupling induced by myocardial ischemic injury[J]. Brain Res Bull, 2013, 96:71-85.
- [29] Liu J, Li G, Peng H, *et al.* Sensory-sympathetic coupling in superior cervical ganglia after myocardial ischemic injury facilitates sympathoexcitatory action via P2X7 receptor[J]. Purinergic Signal, 2013, 9(3): 463-479.
- [30] Tillisch K, Mayer EA, Labus JS, *et al.* Sex specific alterations in autonomic function among patients with irritable bowel syndrome[J]. Gut, 2005, 54(10):1396-1401.
- [31] 施静, 王健, 王渊, 等. 心绞痛牵涉痛与穴位敏化的关系[J]. 针刺研究, 2018, 43(5):277-284.
- [32] 崔翔, 章薇, 孙建华, 等. 肠道疾病相关的牵涉痛规律与穴位敏化的关系[J]. 中国针灸, 2019, 39(11): 1193-1198.
- [33] Yu LL, Li L, Rong PJ, *et al.* Changes in responses of neurons in spinal and medullary subnucleus reticularis dorsalis to acupoint stimulation in rats with visceral hyperalgesia[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014:768634.
- [34] 荣培晶, 李霞, 李亮, 等. 延髓背柱核在穴位敏化现象中的作用[J]. 世界中医药, 2013, 8(3):249-254.
- [35] Rong PJ, Zhao JJ, Yu LL, *et al.* Function of nucleus ventralis posterior lateralis thalami in acupoint sensitization phenomena[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015:516851.
- [36] 石宏, 程斌, 李江慧, 等. 肥大细胞和P物质参与急性胃黏膜损伤大鼠体表穴位的敏化过程[J]. 针刺研究, 2010, 35(5):323-329.
- [37] 王巧侠, 丁宁, 姜婧, 等. 膝关节关节炎模型大鼠相关穴位敏化的肥大细胞机制研究[J]. 针灸临床杂志, 2018, 34(10):51-55.
- [38] 丁宁, 姜婧, 胡嘉同, 等. 急性心肌梗死家兔相关穴位敏化的激光散斑成像观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(09):4109-4113.
- [39] Ganguli SC, Kamath MV, Redmond K, *et al.* A comparison of autonomic function in patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls[J]. Neurogastroenterol Motil, 2007, 19(12):961-967.
- [40] Wang YL, Su YS, He W, *et al.* Electroacupuncture relieved visceral and referred hindpaw hypersensitivity in colitis rats by inhibiting tyrosine hydroxylase expression in the sixth lumbar dorsal root ganglia[J]. Neuropeptides, 2019, 77:101957.
- [41] Wang YL, Zhu HY, Lv XQ, *et al.* Electroacupuncture Zusanli (ST36) relieves somatic pain in colitis rats by inhibiting dorsal root ganglion sympathetic-sensory coupling and neurogenic inflammation[J]. Neural Plast, 2023, 2023:9303419.
- [42] Chang L, Berman S, Mayer EA, *et al.* Brain responses to visceral and somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(6):1354-1361.
- [43] Peles S, Miranda A, Shaker R, *et al.* Acute nociceptive somatic stimulus sensitizes neurones in the spinal cord to colonic distension in the rat[J]. J Physiol, 2004, 560(Pt 1):291-302.
- [44] 李武, 谢晓银, 唐远伟, 等. 电针“天枢”调节大鼠空肠运动及与穴位敏化状态的关系[J]. 针刺研究, 2021, 46(1):27-32.
- [45] 王嘉辉. 基于穴位敏化理论针刺治疗冠心病心绞痛的临床研究[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2021.
- [46] Gao J, Fu W, Jin Z, *et al.* A preliminary study on the cardioprotection of acupuncture pretreatment in rats with ischemia and reperfusion: involvement of cardiac beta-adrenoceptors[J]. J Physiol Sci, 2006, 56(4):275-279.
- [47] Gao J, Fu W, Jin Z, *et al.* Acupuncture pretreatment protects heart from injury in rats with myocardial ischemia and reperfusion via inhibition of the β 1-adrenoceptor signaling pathway[J]. Life Sci, 2007, 80(16):1484-1489.