



• 综 述 •

昼夜节律性疼痛介质的振荡及其在针刺镇痛中的作用 *

王 恂 哈国栋 蔡定均 赵征宇[△]
(成都中医药大学针灸推拿学院, 成都 611137)

摘 要 疼痛节律性普遍存在, 而药物时间疗法在镇痛方面的推广存在困难。针刺作为一种非药物镇痛疗法, 具有成本低、疗效好、无药物依赖等优势, 研究表明针刺对节律性疼痛具有镇痛效果, 针刺可能通过抑制胶质细胞活化, 调节神经递质释放等机制发挥镇痛效应。且择时针刺在镇痛的同时能发挥整复节律的作用。与节律性疼痛相关的介质如星形胶质细胞、小胶质细胞、P 物质等, 它们参与昼夜节律振荡, 并在疼痛信号的传递和疼痛节律性的表达上产生了关键作用。本文就节律性疼痛疾病中相关介质在昼夜振荡中的关系以及这些细胞分子在针刺镇痛过程中发挥的作用进行综述, 从时间节律角度出发探讨针刺镇痛原理, 以期阐明针刺镇痛的作用机制提供新的视角。

关键词 节律性疼痛; 时间生物学; 针刺镇痛; 神经胶质细胞; 神经递质; 节律整复

Oscillations of circadian rhythmic pain mediators and their role in acupuncture analgesia *

WANG Xun, HA Guo-dong, CAI Ding-jun, ZHAO Zheng-yu[△]

(Acupuncture and Tuina School, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

Abstract The rhythmic nature of pain is prevalent, and there are difficulties in the promotion of drug chronotherapy for analgesia. Acupuncture, as a kind of non-pharmacological analgesic therapy, has the advantages of low cost, good efficacy, and no drug dependence. Studies show that acupuncture has a clear analgesic effect on rhythmic pain disorders, Acupuncture may play an analgesic effect by inhibiting glial cell activation, regulating neurotransmitter release and other mechanisms, and selective acupuncture can play the role of restoring the rhythm while analgesia. Mediators associated with rhythmic pain, such as astrocyte, microglia and substance P, are involved in circadian oscillations and play a key role in pain signaling and the expression of pain rhythmicity. In this paper, we review the relationship between the relevant mediators in circadian oscillations and in rhythmic pain disorders, and their roles in the process of acupuncture analgesia, and explore the principle of acupuncture analgesia from the perspective of temporal rhythms, with the aim of providing new perspectives for elucidating the mechanism of action of acupuncture analgesia.

Keywords rhythmic pain; chronobiology; acupuncture analgesia; glial cells; neurotransmitters; rhythm rectification

许多疼痛病征所表现出的时间节律性, 大都呈现定时发作、过时缓解的特点, 人类疼痛阈值节律对疾病的反应有很大的不同, 不同疾病和时间点下疼痛敏感性的波峰波谷变化并不一致^[1]。哺乳动物的昼夜节律钟主要通过大脑视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 与细胞中辅助时钟结合组成。昼夜节律基因表达昼夜节律振荡, 包括脑和肌

肉芳香烃受体核转运样蛋白 1 (brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1, Bmal1)、时钟昼夜节律调节器 (clock circadian regulator, CLOCK)、周期昼夜节律调节器 (period circadian regulators, PERs)、隐花素昼夜节律调节器 (cryptochrome circadian regulators 1, CRYs)、类视黄醛相关孤儿受体 (retinoid-related orphan receptor, ROR) 和核受体亚

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82274659); 四川省科技计划项目 (2021YJ0177)

[△] 通信作者 赵征宇 zhaozhengyu@cdutcm.edu.cn



家族 1 组 D 成员 1 (nuclear receptor subfamily 1, group D member 1, REV-ERB α)^[2]。节律基因或相应的编码蛋白质能在分子水平上调节生物节律。当机体内部节律平衡打破,生理功能失调就会相应的出现各类痛症。疼痛敏感性在一定程度上由昼夜节律系统驱动,昼夜节律紊乱可以改变疼痛阈值,同时疼痛的节律状况与疼痛阈值的昼夜节律改变有关,其内在机制涉及 SCN 对痛觉网络的控制。临床上许多与疼痛相关的疾病(如头痛、类风湿关节炎等),常表现出昼夜节律的紊乱模式,具有昼夜波动的特点。目前大多数疼痛病人依赖各类镇痛药镇痛治疗,镇痛药的安全性和成瘾性是最关键的问题,同时采用时间生物学的治疗方式在节律性疼痛疾病的临床应用受限,给药时间对许多药物的耐受性和疗效产生很大影响。2023 年全球 64,020 项招募注册临床研究中只有 301 项(0.05%)和昼夜节律相关,只有 7 项(2.3%)评估了昼夜节律药物时间^[3]。基础研究仍较少,个体化用药方案制订难,病人依从性差等都是药物时间疗法推行困难的原因。

针刺是中国传统医学的一种治疗形式,作为非药物镇痛疗法具有成本低、疗效佳、无药物依赖等优势。通过将针插入“腧穴”,起到缓解疼痛的作用。在中医时间医学理论中,阴阳消长平衡是昼夜节律的基础。《灵枢·顺气一日分四时》:“夫百病者,多以旦慧、昼安、夕加、夜甚。”强调了疾病的时间节律变化特点。《素问·八正神明论篇》与《针灸大成》也论述了针刺与时间节律的关系,如“凡刺之法,必候日月星辰,四时八正之气,气定乃刺之”“肺寅大卯胃辰宫,脾巳心午小未中,申膀胱肾心包戌,亥焦子胆丑肝通”,均提示针刺治疗需因时制宜,方能获得最佳疗效。随着越来越多的学者将研究重点转向疼痛系统与昼夜节律系统之间的相互作用,目前已发现多种信号分子具有昼夜节律振荡并在一定程度上参与了疼痛信号的传递。针刺能通过生物钟的调控效应作用于机体节律系统。既往通过对免疫、神经病理及炎症的研究,揭示了疼痛与时间节律之间的联系,包括损伤后生物钟基因的表达、诱导和维持作用,疼痛对外周和中枢节律的影响,以及对疼痛相关干预措施疗效的时间差异。

然而,很少有研究将疼痛的节律性、相关信号分子参与的昼夜振荡以及针刺镇痛的影响联系起来。因此,本文探讨了节律性疼痛疾病中相关胶质细胞和神经递质的昼夜变化,以及它们在针刺镇痛中的作用;提供了跨时间生物学和生物化学的新视角和科学证据,有助于理解针刺如何作用于神经系

统和生物化学过程,进而优化针刺治疗在临床节律性疼痛中的应用。

一、疾病疼痛的节律性

研究显示偏头痛病人下丘脑的中枢时钟是联系昼夜节律系统与头痛机制的关键。一项规模较大的横断面研究中,确定了偏头痛最常开始于 4:00~06:00 或 06:00~08:00 两个时间段^[4]。Vgontzas 等^[5]的前瞻性队列研究表明,偏头痛发作的高峰更有可能为早晨。类风湿关节炎(rheumatoid Arthritis, RA)病人,其昼夜节律可能在时钟基因 *Bmal1* 和 *Per2* 的分子水平上发生改变,关节僵硬和疼痛通常在清晨出现更严重的症状^[6]。在糖尿病神经病变和带状疱疹后神经痛中,存在明显昼夜节律,临床数据显示晚上 8:00 疼痛强度比上午 8:00 增加 33%,在女性和糖尿病神经病理性疼痛的个体中,昼夜疼痛节律更为明显^[7]。昼夜节律同样在癌痛中发挥着重要作用,Saini 等^[8]在对 123 名重度慢性疼痛的晚期癌症病人的研究中发现,突发性疼痛发作具有昼夜节律规律,高峰期发生在上午 10:00。一项前瞻性纵向研究招募了 101 名成年癌症病人,使用个人日记记录突发性疼痛发作的频率和时间,结果证实了突发性疼痛发作的昼夜节律,80.6% 的发作发生在上午 8 点至 12 点之间^[9]。

疾病疼痛的昼夜差异是临床上的重要表征,节律功能受昼夜节律系统和免疫系统等相互作用的影响,病理状态下这些调节系统的特异性中断,可解释不同疾病状态下观察到的昼夜节律疼痛阈值变化的差异。而明晰这些差异现象能够帮助我们在临床上调整疼痛管理和治疗策略。

二、针刺对节律性疼痛的调节作用

针刺可以通过调节生物钟基因及相关蛋白表达来恢复紊乱的昼夜节律,针刺能提高失眠症大鼠下丘脑 SCN 区 *Clock* mRNA 和 *Bmal1* mRNA 的水平,从而激活昼夜节律的恢复。修莹等^[10]的研究显示,针刺可以降低小鼠肝脏中 *Cry1* 和 *Cry2* 的水平,恢复 *Cry1* 和 *Cry2* mRNA 基因表达的昼夜节律。电针对肝癌小鼠的昼夜节律具有良性调节作用,电针显著下调了 *Per1* 和 *Per2* mRNA 的相对表达水平,并且 *Per* 和 *Cry* 协同降低了对 *Clock/Bmal1* 负反馈调节的抑制,从而激活昼夜节律的恢复^[11]。针刺可以通过调节生物钟基因及相关蛋白表达来恢复紊乱的昼夜节律。同时,针刺具有良好的镇痛效果。一项系统评价和荟萃分析显示,与假手术对照组相比,针刺和穴位按压可显著降低癌症病人的疼痛强度和镇痛药的使用^[12]。Zhao 等^[13]的随机临床试验研究

显示，针刺治疗偏头痛的效果至少持续 24 周，且未出现与针刺相关的严重不良反应。随着人们对针刺治疗使用和兴趣的增加，其恢复节律及镇痛作用的机制受到更多关注。

三、择时针刺治疗节律性疼痛

疼痛存在昼夜节律性，择时针刺可以优化疼痛管理功效。子午流注法是中医理论中具有代表性的时间生物疗法，根据中医阴阳五行、气血经络、脏腑主时等学说阐述人体内部时间规律，从时间角度认识人体节律现象，运用子午流注法治疗痛证可以提高针刺镇痛效应^[14]（见图 1）。偏头痛的发作具有时间规律，治疗少阳经型偏头痛时，根据子午流注法推算时辰，选择气血最旺的经穴进行针刺，能有效缓解偏头痛发作频次、程度及持续时间，总有效率达 93.3%^[15]。薛红等^[16]的研究中，将 1 天平均分为 6 个不同时间点，分别择时电针截肢后创伤痛大鼠足三里和环跳穴，结果表明电针能节律性调节白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 浓度变化，

提高血浆 IL-10/IL-6 比值，能对抗创伤痛产生的免疫抑制，且这种效应具有一定的昼夜节律。陈晓莉等^[17]的研究显示，在子、卯、午、酉 4 个不同时辰电针软组织损伤家兔双“合谷”穴，其中空白组家兔痛阈有明显昼夜节律，午时高子时低，针刺后痛阈升高，以子、卯时明显。同时，损伤后血浆 5-羟色胺升高，呈现节律变化，在择时针刺治疗后 5-羟色胺降低，以子、卯、酉时显著。根据疼痛的特点，利用时间生物学的方法来研究针刺镇痛的时辰效应，选择不同时辰针刺治疗，可以明显提高针刺镇痛效应，改善疼痛的节律性发作。

四、胶质细胞参与节律振荡及针刺镇痛

胶质细胞在中枢神经系统的稳态维持与病理过程中发挥关键作用。这些细胞在节律及疼痛的调节中尤为重要。针刺作为镇痛手段，在治疗节律性疼痛疾病的机制研究中受到广泛探讨。尽管如此，针刺对神经胶质细胞的影响及其在节律性疼痛中的作用机制仍需深入研究。下文将重点讨论神经胶质细

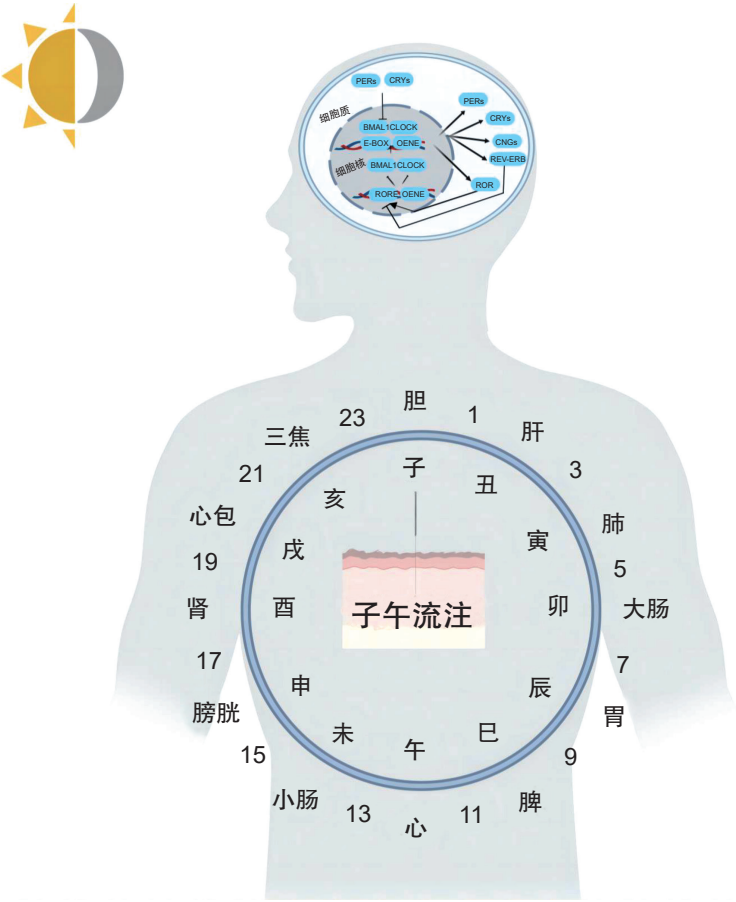


图 1 基于子午流注法的针刺治疗与现代节律研究^[14]
古人以十二时辰计时，对应 1 日内脏腑气血阴阳变化。现代节律研究中生物钟由时钟基因 BMAL1、CLOCK、PER_s、CRY_s、ROR、REV-ERB 和相关蛋白质组成，分子转录和翻译精确地调节这些基因的表达，产生昼夜节律振荡，调控全身各系统生理病理状态下的节律变化，这与中医理论中阴阳消长和营卫循行规律相对应，符合整体观思想。



胞如何参与节律及疼痛的调节,以及针刺可能通过何种机制调节这些细胞和递质,实现其镇痛作用。

1. 星形胶质细胞

星形胶质细胞已被证明是 SCN 昼夜节律振荡器的组成部分,其在维持正常的昼夜节律中起关键作用。神经病理性疼痛表现出昼夜节律,其峰值通常出现在傍晚到晚上,早晨是疼痛低谷。这种改变与脑节律相关,大脑神经元的亚慢振荡增加发生在与星形胶质细胞中的钙波大致相同的频率范围,即 $0.03 \sim 0.06 \text{ Hz}$ [18]。星形胶质细胞可以通过释放胶质递质调节突触活动,在神经损伤后,星形胶质细胞活化增强异常性疼痛和痛觉过敏,阻断星形胶质细胞活化可逆转这种异常性疼痛和痛觉过敏。针刺可以通过下调腰脊髓星形胶质细胞、小胶质细胞的活化来缓解慢性神经病理性疼痛。

星形胶质细胞依靠生物钟基因来表达三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 释放中的日常节律。ATP 在外周和中枢振荡系统中表现出明显的节律。同时,ATP 能参与外周和中枢神经系统水平的疼痛,通过嘌呤受体 P2X/Y (purine nucleotides 2X/Y, P2X/Y) 来介导。细胞外 ATP 通过门控离子通道 P2X 受体激活感觉神经元,导致 P2X 受体可能在体内从外周部位到脊髓的疼痛信号转导中发挥作用。在一项电针对骨癌痛 (bone cancer pain, BCP) 大鼠的镇痛作用研究中发现,针刺能改善 BCP 大鼠模型中的机械异常性疼痛和热痛觉过敏,通过降低 BCP 大鼠同侧背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 中嘌呤能受体 P2X3 的过表达和功能活性对 BCP 发挥镇痛作用 [19]。在神经病理性疼痛小鼠模型中,脊髓中皮质酮驱动的星形胶质细胞释放的 ATP 在日夜变化中起到重要作用 [20]。针刺通过手法作用于穴位,引起机械敏感性 ATP 在穴位的释放和积聚,这可能是针刺镇痛的关键环节。

腺苷通过腺苷 A_1/A_{2A} 受体信号传导作用于昼夜节律时钟,腺苷 A_1/A_{2A} 受体信号传导通过激活钙离子-细胞外调节蛋白激酶-激活蛋白-1 (Ca^{2+} -extracellular regulated protein kinases-Activator protein-1, Ca^{2+} -ERK-AP-1) 和环磷酸腺苷效应元件结合蛋白/转录共激活因子 1-环磷酸腺苷反应元件 (cAMP-response element binding protein/CREB-regulated transcription co-activator 1-cAMP response element, CREB/CRTC1-CRE) 途径来调节时钟基因 *Per1* 和 *Per2*。Zhang 等 [21] 的研究表明,在星形胶质细胞中表达的腺苷 A_1 受体在痛觉和镇痛中发挥重要作用,而鞘内注射腺苷 A_1 受体拮抗剂消除了电针介导的对星形胶质细胞激活

的抑制作用,提示电针通过抑制脊髓背角星形胶质细胞的激活来对抗神经病理性疼痛。

星形胶质细胞是中央生物钟的必要组成部分,能有节奏地表达细胞自主调节神经胶质功能的时钟基因,能调节疼痛强度的昼夜节律,针刺在治疗节律性疼痛中,可以有效抑制星形胶质细胞在炎症性疼痛和神经病理性疼痛中的活性而发挥镇痛作用。

2. 小胶质细胞

在调节节律方面,Cx3cr1-Dtr 转基因 Wistar 大鼠模型通过小胶质细胞急性消耗可以证明生物钟基因表达的改变,包括 SCN 和海马体中的时钟基因 *Per1* 和 *Bmal1*。作为中枢神经系统中的重要细胞类型,小胶质细胞在节律振荡及疼痛中均具有关键作用,小胶质细胞活化后可释放大量的神经兴奋介质,如白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等,通过神经元-神经胶质相互作用调节突触传递和疼痛。其相关信号分子的上调可以促进疼痛敏感性,改变疼痛反应。因此,小胶质细胞参与昼夜节律的调节,并可能在调节疼痛的昼夜节律中发挥重要作用。

小胶质细胞表达嘌呤能受体, P2X 与许多时间生物节律有关的身体功能相关,特别是 P2X4,在 SCN 的光夹带和耦合中发挥潜在作用。在相关节律性疼痛疾病中, P2X 与疼痛关系密切。陈芷羽等 [22] 的研究中,以 1 型糖尿病神经病理性疼痛大鼠为模型,通过电针刺激双侧“足三里、昆仑穴”,能有效抑制小胶质细胞及下调离子钙结合适配器分子 1 (ionized calcium binding adapter molecule 1, Iba1)、P2X4 蛋白的表达,对大鼠有良好的镇痛作用。裴培等 [23] 用硬脑膜电刺激诱导的反复发作性偏头痛大鼠为模型,通过电针“风池”穴,能抑制中脑导水管周围灰质区 P2X7 受体介导的小胶质细胞激活,从而显著改善偏头痛大鼠皮肤异常性疼痛。神经痛及偏头痛均具有节律性疼痛发作的特点,针刺通过调节小胶质细胞及嘌呤能受体发挥镇痛及整复节律的作用。

脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 表达具有每日节律 [24], BDNF 过表达的诱导和脊髓小胶质细胞的激活对于多种神经病理性疼痛状况中的异常伤害性信号传导至关重要 [25]。李思思等 [26] 在慢性坐骨神经压迫性损伤疼痛模型大鼠中,通过电针“足三里”“阳陵泉”后发现,电针能减少脊髓 $L_4 \sim L_6$ 中 BDNF、Iba1 蛋白表达及 BDNF mRNA 水平,表明电针能通过抑制脊髓中小胶质细胞活化,减少 BDNF 的表达,对神经病理节



律性疼痛产生镇痛效果。另有研究表明,电针可能通过抑制小胶质细胞的激活,下调 P2X₄、BDNF,进而抑制兴奋性突触后电位,降低从外周到脊髓神经环的兴奋性,减弱神经病理性疼痛中突触间兴奋性传递的效率,从而发挥镇痛作用^[27]。

在规律发作的疼痛性疾病中,小胶质细胞活化是疼痛及炎症加重的关键因素,针刺能抑制小胶质细胞的活化,调节相应蛋白及受体表达,同时针刺通过调节昼夜节律钟基因蛋白的表达,减少神经元凋亡,发挥神经保护作用,在节律的恢复及疼痛的缓解中发挥了重要作用^[28]。

五、神经递质参与节律振荡及针刺镇痛

神经递质作为化学信使,在中枢和外周神经系统中传递信号,对疼痛感知和调节起着至关重要的作用。在节律性疼痛的背景下,特定的神经递质参与了疼痛信号的传递和调节,其水平和活性的变化与疼痛的周期性波动密切相关。这些递质包括但不限于 P 物质 (substance P, SP)、谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 和一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 等,它们在不同时间节点上的表达和功能可能受到生物钟基因的调控。针刺通过刺激特定穴位影响神经系统的功能,但其对神经递质系统的确切作用机制尚未完全明了。特别是针刺如何调节与节律性疼痛相关的神经递质,以及这些递质如何响应针刺并参与镇痛过程,是当前研究的热点。本节将探讨神经递质在节律性疼痛中的作用,分析针刺可能通过影响这些递质的释放、再摄取或受体活性来调节疼痛感知,从而为理解针刺镇痛效果提供新的视角。

1. P 物质

SP 是参与脊髓神经炎症和伤害性传递的重要神经递质和调节剂。其在神经系统中,如大脑、外周组织及 DRG 中具有昼夜振荡性,在调节昼夜节律炎症性疼痛中起关键作用。SP 可通过激活神经激肽-1 (neurokinin-1, NK-1) 受体的下游级联来调节疼痛敏感性。SP 释放到脊髓背角可导致急性或慢性疼痛中的痛觉过敏,而针刺能通过抑制 DRG 释放 SP 来缓解周围神经源性炎症。纤维肌痛的疼痛模式具有昼夜节律性,早晨的疼痛评分较高^[1],一项针刺治疗纤维肌痛 (fibromyalgia, FM) 的研究发现^[29],针刺 FM 病人后,真针刺组中的 SP 水平降低,疼痛等临床结局显著改善,因此在 FM 治疗中针刺后 SP 水平的变化可能是针刺治疗节律性疼痛机制的重要解释。彭传玉等^[30]研究发现,以类风湿关节炎大鼠为模型,选取“肾俞”和“足三里”进行针刺治疗,结果显示针灸组 DRG 中 SP 等蛋白的表达显著下降,

表明针刺通过降低 DRG 中 SP 等的表达,抑制瞬时受体电位香草醛亚家族 1 的激活,改善痛觉过敏发挥镇痛作用机制。

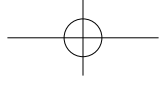
2. 谷氨酸

谷氨酸是中枢神经系统中最常见的兴奋性神经递质,能介导维持生物节律。Fisk 等^[31]研究发现, Glu 能介导星形胶质细胞自主调控无节律小鼠产生新的生物节律周期,并且同 SCN 神经元释放的血管活性肽 (vasoactive peptide, VIP) 一样有效,胞外 Glu 与 VIP 在 SCN 环路中能发挥同步生物节律作用。Glu 作为兴奋性神经递质通过其受体介导疼痛感,包括神经病理性疼痛、炎症性疼痛。在针刺治疗节律性疼痛方面,柳伟婷等^[32]研究显示,腕踝针能下调脊髓背角 Glu 含量,抑制谷氨酸离子型受体 1 (N-methyl-D-aspartate receptor 1, NMDAR1)、NMDAR2 磷酸化蛋白表达,从而抑制脊髓背角伤害性神经元的异常兴奋,降低神经病理性疼痛大鼠的疼痛敏感性。钟青华等^[33]研究表明,电针通过降低神经病理性疼痛大鼠脊髓背角 NMDAR 活化,抑制了胶质细胞的活化及中枢敏化,减少促炎性细胞因子和生长因子释放,从而起到减轻神经病理性疼痛的作用。

3. 一氧化氮合酶

NO/NOS 对于生物钟和昼夜节律是必需的,是神经系统中重要的细胞信号分子,NOS 的表达显示出一种昼夜振荡模式,可以通过光周期调节,NO 在信号转导中发挥作用,以响应从眼睛到 SCN 的光信息。相关研究显示大鼠外周血中室旁核 NO 和 IL-1 β 的产生量均有昼夜节律性变化^[34]。NOS 是可以产生 NO 的酶家族,而 NO 是脊髓水平伤害性刺激信号处理的复杂和关键的介质。因此,NO/NOS 的表达与疼痛信号处理密切相关。在针刺治疗中,邹敏等^[35]研究显示,针刺四关穴治疗 38 例偏头痛病人后,血浆 NO 水平测定显示明显升高,偏头痛治疗有效率 78.95%,表明针刺镇痛机理可能与升高血浆 NO 水平有关。Yan 等^[36]在研究中发现,电针可能通过抑制腰脊髓 NO、环磷酸鸟苷等通路,缓解结扎和切断胫神经和腓总神经建立的大鼠神经病理性疼痛。

参与针刺镇痛过程的神经递质有多种,神经递质作为内源性化学物质,在神经传递过程中充当“信使”。针刺通过下调 Glu、SP 等神经递质和受体产生镇痛作用。同时,神经递质在大脑的不同区域是按照不同周期的节律释放的。疼痛的周期性变化可能是由于突触间隙中大脑神经递质浓度周期性



改变所致。这对针刺通过调节神经递质的变化对疼痛节律的整复发挥治疗作用提供了更多的机制探索可能。

六、小结与展望

针刺作为一种安全、高效、便捷的治疗方法，在临床的应用越来越广泛，通过激活机体穴位上特定区域来缓解疼痛，针刺疗法作用机制复杂，涉及神经、内分泌、免疫等系统的相互作用。针刺后可释放阿片肽、谷氨酸、腺苷钙等信号分子，然后将这些分子传递到特定部位以缓解疼痛。针刺可以改变参与疼痛调节关键脑区的功能连接和神经元活动，并通过下行疼痛调节系统发挥作用。脊髓是针刺镇痛中发挥重要作用的中枢，星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞包围着神经元，在病理状态下被激活并参与疼痛超敏反应。各种类型的神经递质在整个镇痛环节中亦发挥重要作用。此外，针刺镇痛与炎症因子（如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α ）的减少也密切相关。

随着时间生物学研究的进展，疾病疼痛模式的节律研究已成为治疗疾病的新方向。针刺作为非光授时因子，在调整疾病节律方面，能发挥良好的作用。在既往疼痛病理的基础研究中，更多的是针刺在镇痛方面机制的探索^[37]。镇痛是针刺治疗疾病后诸多效应中的一个结果，除了镇痛之外，针刺还具有双向调节、整复节律、预防保健等作用，其基本原理是调节机体内在阴阳平衡，扶正固本，激发自我修复能力。基于针刺的整体调节作用，针刺可以治疗多种疾病，发挥广泛治疗效果。节律性疼痛疾病选择针刺治疗，首先可以规避药物可能带来的不良反应，针刺疗法没有外来物质和能量的输入，通过辨证疾病属何经何脏，结合子午流注法选择相应的穴位及不同的时辰对治，通过双向调节触发机体的自稳定机制，让身体在自我调节、自我修复中发挥镇痛和整复节律等作用。节律性疼痛是疼痛发作的昼夜规律，时钟分子表达的研究为针刺理论提供了有力的科学支撑，通过综述相关介质在节律振荡和针刺镇痛中的双重作用，基于针刺广泛良好的调节能力，将针刺运用到节律性疼痛中，为针刺的应用和疾病的治疗提供新的思路，在未来的研究中，需要关注授时因子时间以评估针刺在不同时间对疾病昼夜节律的影响，以最大限度地发挥针刺的作用，探索更多相关研究通路可能。

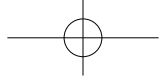
此外，目前大多数基础研究借助啮齿类、兔等动物完成，而动物与人类的昼夜节律存在明显差异，所以，如何将动物实验的研究基础过渡到人体研究

仍是亟待解决的问题。因此，从生物钟的钟控角度引入疼痛研究作为切入点，借助针刺这一治疗手段，深入探讨针刺治疗优势疾病的内在生物学机制，不仅能为针刺临床治疗相关节律性疼痛疾病提供科学可靠的证据支持，也是传统针刺学融入现代研究的有效途径，这对促进针灸临床及科研的发展具有重要意义。旨在提高针刺镇痛效应，减轻病人痛苦，维护病人生存质量和减轻家庭及社会经济负担的同时，为以后相关领域的研究奠定基础，以期获得更大的突破。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Knezevic NN, Nader A, Pirvulescu I, *et al.* Circadian pain patterns in human pain conditions-A systematic review[J]. *Pain Pract*, 2023, 23(1):94-109.
- [2] Wang C, Lutes LK, Barnoud C, *et al.* The circadian immune system[J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(72): eabm2465.
- [3] Lévi FA, Okyar A, Hadadi E, *et al.* Circadian regulation of drug responses: toward sex-specific and personalized chronotherapy[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2024, 64:89-114.
- [4] Van Oosterhout W, Van Someren E, Schoonman GG, *et al.* Chronotypes and circadian timing in migraine[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(4):617-625.
- [5] Vgontzas A, Li W, Mostofsky E, *et al.* Associations between migraine attacks and nightly sleep characteristics among adults with episodic migraine: a prospective cohort study[J]. *Sleep*, 2020, 43(7): zsa001.
- [6] Kulkarni A, Demory-Beckler M, Kesselman MM. The role of clock genes in maintaining circadian rhythm and rheumatoid arthritis pathophysiology[J]. *Cureus*, 2023, 15(5):e39104.
- [7] Gilron I, Bailey JM, Vandenkerkhof EG. Chronobiological characteristics of neuropathic pain: clinical predictors of diurnal pain rhythmicity[J]. *Clin J Pain*, 2013, 29(9):755-759.
- [8] Saini A, Tucci M, Tampellini M, *et al.* Circadian variation of breakthrough pain in cancer patients[J]. *Eur J Pain*, 2013, 17(2):264-270.
- [9] Campagna S, Sperlinga R, Milo A, *et al.* The circadian rhythm of breakthrough pain episodes in terminally-ill cancer patients[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 11(1):18.
- [10] 修莹, 王议彬, 王畅, 等. 针刺肝俞调控睡眠-觉醒周期紊乱小鼠肝内 Cry1、Cry2 表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(4):203-208.
- [11] Hou S, Zheng S, Chen X, *et al.* Electroacupuncture intervention regulates circadian rhythms by down-reg-



- ulating per gene expression in hypothalamic suprachiasmatic nucleus of hepatocellular carcinoma mice[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2018, 43(10):632-639.
- [12] He Y, Guo X, May BH, *et al*. Clinical evidence for association of acupuncture and acupressure with improved cancer pain: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(2):271-278.
- [13] 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.
- [14] 科研绘图 MedPeer [EB/OL]. [2024-07-29]. <https://www.medpeer.cn>.
- [15] 王伟华, 焦洋, 于薇薇. 子午流注针法为主治疗少阳经型偏头痛疗效观察 [J]. *上海针灸杂志*, 2013, 32(6):470-471.
- [16] 薛红, 徐蕾, 余曙光, 等. 电针对大鼠创伤术后抗炎/促炎细胞因子比值影响的昼夜节律研究 [J]. *成都中医药大学学报*, 2007, 30(4):22-27.
- [17] 陈晓莉, 宋开源. 不同时辰电针软组织损伤家兔合谷穴的镇痛作用及对血浆 5-羟色胺的影响 [J]. *成都中医药大学学报*, 2001, 24(3):25-26, 64.
- [18] Crunelli V, Blethyn KL, Cope DW, *et al*. Novel neuronal and astrocytic mechanisms in thalamocortical loop dynamics[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2002, 357(1428):1675-1693.
- [19] 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.
- [20] Koyanagi S, Kusunose N, Taniguchi M, *et al*. Glucocorticoid regulation of ATP release from spinal astrocytes underlies diurnal exacerbation of neuropathic mechanical allodynia[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:13102.
- [21] Zhang MX, Dai QX, Liang DD, *et al*. Involvement of adenosine A1 receptor in electroacupuncture-mediated inhibition of astrocyte activation during neuropathic pain[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018, 76(11):736-742.
- [22] 陈芷羽, 胡群祺, 马益琪, 等. 电针对 STZ 诱导的糖尿病神经痛大鼠脊髓小胶质细胞和 P2X4 的干预作用 [J]. *上海针灸杂志*, 2022, 41(6):604-609.
- [23] 裴培, 陈怀珍, 崔圣玮, 等. 电针对偏头痛大鼠行为学及中脑导水管周围灰质小胶质细胞激活和 P2X7 受体表达的影响 [J]. *针刺研究*, 2022, 47(12):1054-1059.
- [24] Ditmer M, Gabrylska A, Turkiewicz S, *et al*. Investigating the role of BDNF in insomnia: current insights[J]. *Nat Sci Sleep*, 2023, 15:1045-1060.
- [25] Ismail CAN, Zakaria R, Azman KF, *et al*. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in chronic pain research: a decade of bibliometric analysis and network visualization[J]. *AIMS Neurosci*, 2024, 11(1):1-24.
- [26] 李思思, 谷鹏鹏, 屠文展, 等. 电针对神经病理性疼痛大鼠脊髓小胶质细胞活化的影响 [J]. *中国针灸*, 2017, 37(4):411-416.
- [27] Zheng Y, Zhou Y, Wu Q, *et al*. Effect of electroacupuncture on the expression of P2 $\times$ 4, GABA γ 2 and long-term potentiation in spinal cord of rats with neuropathic pain[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 162:1-10.
- [28] 王彦霖, 庞淼一, 王培培, 等. 偏头痛与睡眠-觉醒障碍互作机制的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2025, 31(1):15-22.
- [29] Karatay S, Okur SC, Uzkeser H, *et al*. Effects of acupuncture treatment on fibromyalgia symptoms, serotonin, and substance p levels: a randomized sham and placebo-controlled clinical trial[J]. *Pain Med*, 2018, 19(3):615-628.
- [30] 彭传玉, 胡玲, 吴子建, 等. 针刺结合悬灸对类风湿性关节炎大鼠背根神经节 TRPV1 表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(12):7310-7313.
- [31] Fisk AS, Tam SKE, Brown LA, *et al*. Light and cognition: roles for circadian rhythms, sleep, and arousal[J]. *Front Neurol*, 2018, 9:56.
- [32] 柳伟婷, 江孟鸿, 王志福, 等. 腕踝针对坐骨神经痛大鼠脊髓背角谷氨酸及 N-甲基-D-天冬氨酸受体磷酸化蛋白表达的影响 [J]. *针刺研究*, 2020, 45(8):623-627.
- [33] 钟青华, 杨松, 孟灵, 等. 电针颈夹脊穴对神经病理性疼痛大鼠脊髓背角谷氨酸受体及趋化因子受体表达水平的影响 [J]. *陕西中医*, 2022, 43(5):564-570.
- [34] 宋玉光, 陈文玉, 欧可群, 等. 大鼠下丘脑室旁核一氧化氮和外周血白细胞介素 1 β 含量的昼夜节律变化及相关性的探讨 [J]. *解剖学杂志*, 2002, 25(6):505-508.
- [35] 邹敏, 刘洁, 唐勇. 针刺四关穴治疗偏头痛及其对一氧化氮水平的影响 [J]. *中国中医急症*, 2003, 12(2):129-197.
- [36] Yan LP, Hou BQ, Li SD, *et al*. Electroacupuncture relieved neuropathic pain by suppressing L-Arg/NO/cGMP pathway in the lumbar spinal cord in rats with spared nerve injury[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2019, 44(12):893-897.
- [37] 韩济生. 疼痛和针刺镇痛原理研究新进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(1):2-3.