

• 特约综述 •

针灸治疗效应的始动因素：C类多模态伤害感受器*

陈汇霖 朱 兵 王舒娅[△]

(中国中医科学院针灸研究所机能研究室, 北京 100700)

摘 要 作为祖国医学的重要组成部分, 针刺与热灸等体表刺激在镇痛与调节内脏功能等方面发挥着不可替代的治疗效应。随着现代神经生理学、分子生物学及基因编辑技术等快速发展, 研究者可通过不同生物标记技术探究既往无法区分的细胞亚型, 为以分子标记物为切入点探究体表不同类型感受器介导针灸调节效应的作用机制提供了新的研究范式。然而, 针对上述研究进展的系统归纳目前尚且缺如。鉴于此, 本文综述了瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 离子通道家族、Mas 相关 G 蛋白偶联受体 (Mas related G protein-coupled receptor, MRGPR) 家族等分子标记的 C 类多模态伤害感受器 (C-polymodal nociceptor, CPN) 在针灸镇痛及内脏调节中的作用效应及机制探讨, 以期针灸传入相关始动因素的分子特性及功能研究提供思路, 亦为传统与现代医学的融合发展提供潜在探索方向。

关键词 针刺; 热灸; C 类多模态伤害感受器; 背根神经节; 始动因素

Initiating factors of acupuncture therapeutic effects: C-type polymodal nociceptors *

CHEN Hui-lin, ZHU Bing, WANG Shu-ya[△]

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

Abstract As important parts of traditional Chinese medicine, acupuncture and moxibustion play an irreplaceable therapeutic effects in analgesia and the regulation of internal organ function. With the rapid advances in modern neurophysiology, molecular biology, and gene editing technology, researchers can explore previously indistinguishable cell subtypes by different biomarker techniques. This progress has established new research paradigm for investigating the mechanisms of acupuncture and moxibustion regulation mediated by different types of body surface receptors using molecular markers as an entry point. However, systematic summarization of these research advances is still lacking. Given this, this review focuses on the role of transient receptor potential (TRP) ion channel family, Mas related G protein-coupled receptor (MRGPR) family, and other molecularly labeled class C multimodal nociceptors in the regulation of acupuncture analgesia and visceral regulation. By exploring the effects and mechanisms of C-polymodal nociceptors (CPN) in analgesia and visceral regulation, we aim to provide insights into the molecular characterization and functional study of acupuncture afferent initiators, as well as the potential exploration direction for advancing the integration of traditional and modern medicine.

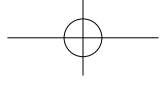
Keywords acupuncture; moxibustion; C-polymodal nociceptor; dorsal root ganglia; initial factor

针灸疗法是针刺和热灸两种体表刺激方式的组合, 分别通过机械刺激和温热刺激激活体表穴位附近的不同类型感受器, 发挥“疏通经络, 调和阴阳”的作用。在体 DRG 电生理记录、单纤维记录是研究感觉传入尤其是针灸等干预手段外周水平编码机制的有力工具^[1], 随着现代分子生物学和基因编

辑技术的快速发展, 研究者可通过不同的生物标记技术探究既往无法区分的细胞亚型, 为以分子标记物为切入点探究体表不同类型感受器介导针灸效应的作用机制提供了新的研究范式。本文将主要论述针刺或热灸刺激时, 皮肤、背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG) 或三叉神经节 (trigeminal ganglia, TG) 等

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82174281、82230123); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金 (ZZ14-YQ-033)

[△] 通信作者 王舒娅 wangshuya@mail.cintcm.ac.cn



外周水平中 TRPV1、TRPA1、TRPM3、MRGPRB4 和 MRGPRD 等分子及其表达的 C 类多模态伤害感受器 (C-polymodal nociceptor, CPN) 在镇痛和调节内脏功能方面的效应机制, 以期为针灸传入始动因素的相关分子特性及功能研究提供理论依据。

CPN 接收多种感觉刺激, 如机械、温度、化学刺激等, 并将不同刺激转化为电信号经 C 类无髓鞘纤维向上位中枢传导, 在疼痛和瘙痒等感知中发挥重要作用。灵长目 CPN 主要涵盖 3 个亚群, 分别是属于 C 类机械-热敏感伤害感受器 (C-mechano-heat-sensitive nociceptor, CMH) 的 C 类快反应纤维 (quick C-fibers, QC) 和 C 类慢反应纤维 (slow C-fibers, SC), 以及 C 类机械不敏感感受器 (mechanically insensitive C-fibre, C-MIA)。QC 和 SC 均可响应机械和热刺激, 但与 SC 相比, QC 对两种刺激的反应阈值更低而反应速度更快; QC 和 SC 还对 β -丙氨酸、组胺和辣椒素敏感, 但与 SC 相比, QC 的敏感性更高。C-MIA 对机械和 β -丙氨酸刺激不敏感, 但响应辣椒素和组胺刺激, 且部分纤维对 49℃ 伤害性温度刺激有反应。小鼠 DRG 神经元单细胞 RNA 测序结果显示^[2], 瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)、瞬时受体电位锚蛋白亚型 1 (transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)、瞬时受体电位褪黑素亚型 3 (transient receptor potential melastatin 3, TRPM3) 阳性神经元主要属于 CPN。通过对由 C 类纤维传导的各分子类型神经元的激活特性进行梳理, MRGPRB4 和 MRGPRD 阳性神经元均可响应机械、温度或化学刺激三种中的至少两种, 并在一定程度上传递伤害性信号, 因此也将其归入 CPN 范围进行讨论。

一、TRP 离子通道家族

TRP 离子通道家族由数量庞大的非选择性阳离子通道组成, 具有高度多样性, 能响应多种理化刺激, 在痛觉感知和温度调节等生理病理过程中发挥重要作用。哺乳动物 TRP 离子通道家族涵盖了香草素亚家族、锚蛋白亚家族、褪黑素亚家族等 6 个亚群, 其中 TRPV1 是在哺乳动物中发现的第 1 个对温度敏感的 TRP 家族离子通道。

1. TRPV1

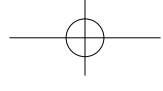
TRPV1 广泛分布于 A δ 或 C 类神经纤维、肥大细胞、表皮角质形成细胞等皮肤组织以及 TG 和 DRG 中, 在肽能及非肽能类 CPN 中均有表达^[3]。TRPV1 对辣椒素和质子敏感, 也可被 > 43℃ 的温度刺激直接激活。TRPV1 在针刺和热灸对疾病的干预中均扮演了重要角色, 是针灸等体表刺激传入和效

用机制的研究热点。

(1) TRPV1 参与针灸镇痛

针刺: 外周水平的 TRPV1 在多种类型疼痛的针刺治疗中均作为镇痛效应机制的一环发挥调节作用。在炎性疼痛方面, 电针足三里可下调 DRG 中 TRPV1 及其下游蛋白激酶过表达, 从而显著减轻完全弗氏佐剂 (complete Freund's adjuvant, CFA) 诱导的小鼠机械和热痛敏反应^[4]。有研究显示^[5], CFA 诱导的炎性疼痛通过激活 DRG 中 TRPV1、Nav1.7、Nav1.8 以及胶质细胞 (通过 GFAP、Iba-1、S100B 和 RAGE) 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促使痛觉过敏发生, 而电针可以逆转这一过程。在神经病理性疼痛方面, 低频电针足三里和昆仑穴可降低 DRG 中 TRPV1 磷酸化水平及降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptides, CGRP) 释放, 从而缓解脊神经结扎 (spinal nerve ligation, SNL) 模型大鼠的痛敏反应^[6]。在紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 化疗药物诱发的周围神经病变 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) 模型中, 低频电针足三里和昆仑穴可通过降低 DRG 中 TRPV1 过表达来提高大鼠机械刺激缩足反射阈值 (mechanical withdrawal threshold, MWT), 发挥镇痛效应^[7]。在干预内脏痛方面, 电针天枢、足三里、三阴交和太冲穴可通过下调 DRG 中磷酸肌醇 (Pirt) 和结肠黏膜中 TRPV1 表达而减轻腹泻型肠易激综合征大鼠内脏痛敏和腹泻症状^[8]。Pirt 是 TRPV1 的调节亚基, 可正向调节 TRPV1 活性, 可见 Pirt (外周)-TRPV1 (内脏) 在电针缓解内脏痛的起效机制中扮演重要角色。综上所述, 在外周水平, 对于各种类型疼痛, 下调 TRPV1 及其相关信号通路应当是电针镇痛效应始动机制之一。

热灸: 热灸在传统中医学中以艾灸形式存在, 艾灸所燃烧艾叶的生物活性成分主要由挥发油和黄酮类等非挥发性物质组成。郭蓉等^[9]研究发现, 从生艾叶提取的艾叶醇能激活 TRPV1 通道, 利用全细胞膜片钳技术可以记录到明显的跨膜电流; 丁香酚、樟脑等艾叶挥发油成分也被证明可以激活 TRPV1 通道。艾叶中多种有效成分均可作为 TRPV1 通道的激动剂, 这为艾灸温经散寒镇痛功效的机制研究提供了一个角度, 但仍需更多在体实验的直接证据进行验证。辛娟娟等^[10]通过在 TRPV1 基因敲除和对照组小鼠“后三里”施加热灸样刺激发现, TRPV1 参与了 43℃、46℃ 伤害性热刺激产生的镇痛效应。李雨薇等^[11]在直结肠扩张 (colorectal distension, CRD) 模型大鼠天枢穴施灸, 发现 46℃ 艾灸镇痛效应显著, 其机制可能与穴位局部 TRPV1



受体及热激蛋白 70 (HSP70) 水平上调有关。由此可见, 艾灸主要通过自身理化性质激活体表 TRPV1 通道, 引发后续镇痛效应。

(2) TRPV1 在针灸调节内脏功能中的作用

针刺: 景向红课题组^[12]通过在野生型小鼠足三里和中脘穴处分别施加 1 mA 电针刺激, 并在胃窦部插入球囊以通过其内的压力变化来记录胃肠道动力, 发现足三里处 1 mA 电针刺激可以显著增强胃肠道动力, 而中脘穴处同等强度电针刺激则能显著抑制胃肠道动力; 对 TRPV1 基因敲除小鼠施以同样刺激, 足三里的促进效应和中脘穴的抑制效应均显著减弱, 表明 1 mA 电针刺激通过 TRPV1 参与调节胃肠道动力并发挥重要作用。许能贵课题组^[13]在 C57/BL6J 和 TRPV1 敲除小鼠中构建卒中后吞咽障碍 (post-stroke dysphagia, PSD) 模型, 并在两组小鼠的廉泉穴施加 1 mA, 2 Hz, 持续 15 分钟的电针刺激, 观察廉泉穴处 TRPV1 表达水平及对初级感觉皮质 (primary somatosensory cortex, S1) 血流灌注和神经元活动的影响。观察到电针刺激后穴位局部 TRPV1 表达显著上调, 敲除 TRPV1 后电针对穴位局部的血流灌注影响减弱; 电针可上调 S1 的血流灌注和神经元活动, 而在 TRPV1 敲除小鼠中该上调效果并未受到影响; 电针缓解了 PSD 小鼠受损的吞咽功能, 敲低 TRPV1 该改善效果被削弱。上述结果表明, 电针通过上调廉泉穴处 TRPV1 表达水平, 增加局部血流灌注, 从而改善 PSD 小鼠的吞咽功能; 其中 TRPV1 并不参与电针信号向大脑皮质的传递, 但其在穴位局部血流灌注改善中发挥的作用是电针治疗效果的关键。

热灸: 宿杨帅^[14]研究通过在野生型小鼠足三里和中脘穴处分别施加 42℃、45℃和 48℃热灸刺激, 并在胃窦部置入薄膜囊、利用压力转换器记录胃运动情况发现, 当热灸刺激达到 45℃和 48℃时, 足三里可以显著促进胃运动、而中脘穴则能显著抑制胃运动; 在 TRPV1 基因敲除小鼠中, 45℃和 48℃热灸刺激所引发足三里及中脘穴对胃运动的调节作用均得到显著抑制, 表明热灸刺激对胃运动的调节效应存在一定的量效关系, 且 TRPV1 在热灸刺激的感知环节发挥重要作用。Sun 等^[15]使用隔姜灸、温和灸和激光灸分别对 IBS-D 模型大鼠天枢穴进行干预, 结果显示三种灸法均能改善 IBS-D 大鼠症状, 且灸法治疗后, 穴位局部 TRPV1 表达增加、结肠组织中 TRPV1 表达降低, 表明灸法可能通过激活穴位局部 TRPV1 通道、抑制结肠中 TRPV1 的病理激活从而减轻 IBS-D 的腹痛、腹泻症状。隔姜灸

及温和灸产生的热刺激具有动态和重复的特点, 可能诱导穴位敏化^[16], 因而使二者的干预效果优于温度和刺激较稳定的激光灸。

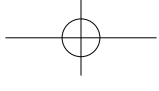
2. TRPA1

TRPA1 广泛表达于小/中型一级感觉神经元与肽能类神经纤维中, 可以被芥末油、丙烯醇、肉桂醛等多种化学物质激活, 也被认为参与感知机械刺激^[17]。TRPA1 激活或致敏会增加神经元 Ca^{2+} 内流, 促进神经源性炎症反应, 引起 P 物质、神经激肽 A (neurokinin A, NKA) 和 CGRP 等神经肽释放, 在炎症和疼痛信号传导中发挥重要作用。Yao 等^[18]研究通过手针干预 CFA 诱导炎症疼痛模型小鼠双侧足三里发现, 与对照组小鼠相比, 手针对 TRPA1 敲除小鼠热、机械痛敏的缓解程度明显降低, 穴位局部 TRPA1 阳性免疫细胞明显减少; 在足三里注射胶原酶后手针引起 TRPA1 阳性表达显著降低。表明手针可能是通过胶原纤维的机械信号传导, 激活穴位中 TRPA1 通道, 从而调节局部免疫细胞活性, 最终发挥镇痛效应。

在小鼠 DRG 中, 约 97% 的 TRPA1 阳性神经元与 30%~50% 的 TRPV1 阳性神经元存在功能性共表达; DRG 损伤情况下, TRPA1 阳性神经元数目及 TRPA1 与 TRPV1 共定位的神经元数目增加, 提示 TRPA1 和 TRPV1 可能在损伤后的疼痛信号传导中发挥协同作用^[19,20]。表达在感觉神经元中的 TRPA1 和 TRPV1 通道激活后均引起 Ca^{2+} 内流, 而 Ca^{2+} 的下游效应分子钙调蛋白和蛋白激酶 C 可以激活 MAPK 与 NF- κ B 通路, 从而调控神经元细胞的增殖、分化、应激反应、炎症反应和凋亡。可见 TRPA1 和 TRPV1 的下游信号通路存在交叉和重合, 表明二者在细胞内的信号传导应在一定程度上相互影响, 共同调节细胞的生理功能和病理反应, 提示在针灸镇痛的效用机制中或许涉及 TRPA1 和 TRPV1 的双重激活与调节。

3. TRPM3

TRPM3 在小直径感觉神经元中大量表达, 其阳性神经元对 40℃温热刺激响应强烈, 也可被化学物质如孕烯醇酮硫酸盐 (pregnenolone sulfate) 激活^[21]。研究显示, TRPM3 敲除小鼠在浸尾实验 (45~57℃) 和热板实验 (52~58℃) 中行为反应明显受损^[21], 表明 TRPM3 在感知伤害性热刺激中发挥重要作用。Vandewauw 等^[22]研究发现, 在正常小鼠 TG 神经元中 TRPV1、TRPA1 和 TRPM3 存在广泛的功能性共表达; TRPV1/TRPA1/TRPM3 三重基因敲除小鼠对急性伤害性热刺激的反应几乎完全消失, 而敲除 3 种基因中任意 2 个, 小鼠在细胞和



行为层面对伤害性热刺激仍保持强烈反应,可见对于急性伤害性热刺激,TRP通道在感受功能上存在一套避免机体烧伤的容错机制。由于TRPM3对伤害性热及化学刺激具有敏感性,使其成为潜在的疼痛治疗靶点。有研究发现^[23],阻断TRPM3可以一定程度上缓解炎性疼痛和神经病理性疼痛。另外,鉴于TRPV1和TRPA1在针灸镇痛或调节内脏功能的启动效应中发挥了重要作用以及TRPV1、TRPA1和TRPM3在机体热响应功能上协调互补,未来TRPM3或许可以成为针灸效应研究领域的新热点。

二、MRGPR 家族

MRGPR家族是一类G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR),广泛参与多种感觉传入过程,包括痛觉、痒觉和愉悦触觉等。MRGPR家族主要由MRGPRA-H和MRGPRX等9个亚家族组成,涵盖50多个成员,在啮齿类动物中广泛存在。

1. MRGPRB4

应用基因编码指示剂,Liu等^[24]在小鼠中发现了由MRGPRB4标记的、仅支配有毛皮肤的非肽能类、无髓鞘感觉纤维群。本课题组^[25]通过鞘内注射Cre依赖的taCasp3病毒消融小鼠MRGPRB4阳性神经元观察到,与对照组小鼠相比,MRGPRB4阳性神经元敲除小鼠失去了轻度压力(mild pressure, MP)诱导的条件性位置偏好,表明MRGPRB4阳性神经元在传递由压力引起的愉悦感中发挥关键作用;通过对活体暴露的小鼠脊柱L₄节段DRG进行在体钙成像实验发现,MRGPRB4阳性神经元对由轻到重的轻触(Brush)、按压(Pressure)和夹捏(Pinch)刺激均有响应,但按压刺激引起的反应最强;0℃、15℃、43℃和50℃温度刺激均可激活MRGPRB4阳性神经元,其中50℃温度刺激引起的细胞钙瞬变最显著,表明不同程度的机械及温度刺激均可激活MRGPRB4阳性神经元。可见MRGPRB4阳性神经元与愉悦触觉密切相关,且具有多模态性,这为探究针灸等体表刺激疗法的外周启动机制提供了新方向。通过类似的方法构建MRGPRB4阳性神经元敲除小鼠,本课题组还观察到与野生型小鼠相比,手针手三里穴对直结肠的促进作用在MRGPRB4阳性神经元敲除小鼠降低(结果待发表),表明MRGPRB4参与针刺对直结肠运动的调节效应。

由于MRGPRB4阳性神经元可较为特异地对按压等按摩样刺激作出反应,且激活皮肤中MRGPRB4阳性纤维末梢可直接引起伏隔核(nucleus accumbens, NAc)中多巴胺释放增加,从而使机体产生愉悦感和奖励体验^[26],这类感受器被认为与中医穴位“按之,

快然”的敏化特性^[16]相关,即在疾病状态下,按压穴位局部可以产生愉悦感,从而促使机体接受刺激以调控内脏功能。未来或许可以基于此探究MRGPRB4激活所引起愉悦感在针灸调节效应中的作用比重。

另外,Tobori等^[27]通过离体钙成像实验发现,TG中约75.9%MRGPRB4阳性神经元可以被TRPA1激动剂激活而表现出Ca²⁺内流增加,而TRPV1等其他TRP家族通道激动剂不能引起MRGPRB4神经元响应;构建MRGPRB4基因敲除小鼠和TRPA1基因敲除小鼠后给予行为测试,发现与野生型小鼠相比,两种基因敲除小鼠对于在面颊(有毛皮肤)上施加的诱发不愉快感觉的丙酮实验(丙酮蒸发后产生冷却效果,作为冷刺激)和蔗糖实验(蔗糖溶液黏附在皮肤上产生黏性感觉)反应增强,表现为擦拭行为增多。总之,MRGPRB4和TRPA1在初级感觉神经元中存在共表达,并在抑制不愉快感觉中发挥协同作用,提示疾病状态下穴位表现出“按之,快然”特性或许与MRGPRB4与TRPA1的双重特异性激活相关。

2. MRGPRD

MRGPRD在非肽能类、小直径感觉神经元中高度表达,其阳性神经元的纤维末梢终止于有毛与无毛皮肤表皮层^[28]。通过离体及在体DRG成像实验,Liu等^[29]发现小鼠中表达MRGPRD的机械敏感神经元分为两种亚型:一种可以被β-丙氨酸和热刺激激活,另一种则不响应这两种刺激,仅对伤害性机械刺激敏感。Pogorzala等^[30]通过分别构建TRPV1和MRGPRD单基因敲除小鼠,发现前者对高温(40~50℃)无反应,而后者对高温仍保留感知;在TRPV1和MRGPRD双基因敲除小鼠中发现,与TRPV1单基因敲除小鼠相比,双基因敲除小鼠对55℃极端高温热板刺激的缩爪潜伏期显著延长,表明MRGPRD神经元可以在极端高温下被激活,并辅助TRPV1引发更强烈的逃避反应。另有研究报道^[31],MRGPRD在炎性疼痛和神经病理性疼痛的产生和维持中发挥作用,且与免疫调节相关。因此在未来研究中,研究者可以通过观察针刺或热灸刺激时穴位局部或一级神经元中MRGPRD的激活状态,探究其在针灸镇痛或内脏调节功能中的效应机制。

另外,MRGPR家族还涉及众多与痒觉相关的感受器,如MRGPRA3阳性神经元,其由C类纤维传导并主要对化学致痒剂氯喹高度敏感,激活后可引起搔抓反应,且研究显示绝大部分MRGPRA3阳性神经元与TRPV1共表达^[32],鉴于TRPV1在针灸镇痛或调节内脏运动中所发挥的重要作用,未来或

许可以探究 MRGPRA3 痒觉感受器在针灸调节体表感觉中的潜在作用机制。

三、总结与展望

通过总结前述研究对针灸刺激所涉及的由 C 类及 Aδ 类神经纤维传导的感受器亚型进行分类（见图 1），本文系统概述了针灸干预过程中外周 CPN 的分子机制，聚焦 TRP 家族、MRGPR 家族在针灸镇痛与内脏功能调节中的关键作用。在外周水平，TRPV1 在针刺和热灸刺激中均发挥重要作用，但针刺侧重于通过机械刺激影响 TRPV1 的表达和功能，上调兴奋性 pNR1-pCaMKIIα 信号通路以调节神经活动^[34]；而热灸主要通过温热刺激直接激活 TRPV1，调节局部生物活性物质表达，以局部效应为重。TRPA1 参与镇痛，且与 TRPV1 在信号传导中存在功能协同，其双重拮抗作用可缓解疼痛，提示针灸可能通过多靶点协同发挥作用。TRPM3 与 TRPV1/TRPA1 在热刺激感知功能中互相补充，提示其在针灸效应中的潜在作用。MRGPRB4 与愉悦触觉密切相关，参与针刺对内脏功能的调节，而 MRGPRD 可被高温激活，提示其可能在雷火灸、火龙灸、督灸等高温灸法的局部启动效应中发挥一定作用。

临床研究显示^[35,36]，在病变局部应用不同浓度辣椒素膏可以缓解带状疱疹后神经痛、痛性糖尿病周围神经病变引起的疼痛、骨关节炎以及乳腺切除术

后疼痛等疼痛症状。随着传统体表刺激医学的现代化，近年来经络腧穴理论更多地与现代化学药物制剂相结合并用于临床治疗，如在足三里应用辣椒素贴剂缓解子宫切除术后疼痛，在合谷穴处贴敷辣椒素缓解正颌术后疼痛等，其机理主要涉及“辣椒素诱导的脱敏”，即长期使用辣椒素持续激活 TRPV1 导致 TRPV1 阳性神经元脱敏从而减少对疼痛信号的传递，最终达到缓解疼痛症状的目的。可见基于体表伤害感受器的激活特性已发展出可应用于临床的、与传统针灸腧穴相结合的治疗策略，亦为未来更多传统与现代医学相融合的临床转化提供思路。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

[1] 李笑雪, 韩数, 方焯红, 等. 背根节在体电生理记录技术在针灸研究中的应用概述 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(6):404-408.

[2] Kupari J, Ernfors P. Molecular taxonomy of nociceptors and pruriceptors[J]. Pain, 2023, 164(6):1245-1257.

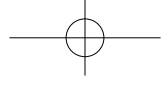
[3] Dhaka A, Viswanath V, Patapoutian A. Trp ion channels and temperature sensation[J]. Annu Rev Neurosci, 2006, 29:135-161.

[4] Yang J, Hsieh CL, Lin YW. Role of transient receptor potential vanilloid 1 in electroacupuncture analgesia on

Fibertype	CPN PEP/NP	C-LTMR NP	C-mechano & Pruriceptor NP	C-pruriceptor NP	Aδ-HTMR nociceptor PEP	Aδ-H-nociceptor PEP
Transducers	TRPV1, TRPA1, TRPM3, PIEZO2, MRGPRA3, MRGPRB4, MRGPRD	PIEZO2, MRGPRB4	PIEZO2, MRGPRD	MRGPRA3, Hrh1	PIEZO2, TRPM8 ^{Low}	TRPV1
Innervation	Skin, Deep	Hairy skin	Hairy/Glabr. skin	Hairy/Glabr. skin	Skin, Deep?	Skin, Deep?
Function	Slow pain, Mechanical Heat, Chemical	Pleasant touch	Mechanical threshold, Itch	Itch	Sharp & fast mechanical pain, Hair pull pain	Deep inflammatory pain? Sharp heat pain?

图 1 响应针刺或热灸刺激的 DRG 感觉神经元分子类型，改自 Kupari J & Ernfors P, 2023^[2]

从上至下各排方框内容分别为：纤维类型（C 类和 Aδ 类）、感受器类型、支配组织以及相关感觉功能。本文主要涉及 TRP 家族及 MRGPR 家族分子 (TRPV1、TRPA1、TRPM3、MRGPRB4、MRGPRD) 所标记的 CPN，及其在针刺或热灸刺激时所发挥的作用效应。机械敏感性离子通道 PIEZO2 可能是针刺缓解疼痛（如关节炎症痛）的启动环节之一^[33]。问号表示基于相关分子表达的预测。LTMR: Low-threshold mechanoreceptor, 低阈值机械感受器；HTMR: High-threshold mechanoreceptor, 高阈值机械感受器；H: Heat, 热敏型；PEP: Peptidergic, 肽能的；NP: Nonpeptidergic, 非肽能的；Hrh1: Histamine Receptor H1, 组胺 H1 受体；Glabr: Glabrous, 无毛的；Deep: Deep tissue, 深层组织



- chronic inflammatory pain in mice[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:5068347.
- [5] Liao HY, Hsieh CL, Huang CP, *et al*. Electroacupuncture attenuates CFA-induced inflammatory pain by suppressing Nav1.8 through S100B, TRPV1, Opioid, and adenosine pathways in mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:42531.
- [6] 蒋永亮, 沈亚芳, 尹小虎, 等. 低频电针对 SNL 大鼠早期神经痛 DRG p-TRPV1、CGRP 的抑制作用[J]. *浙江中医药大学学报*, 2014, 38(6):780-784.
- [7] 李园园, 李清林, 尹诚语, 等. 低频电针对紫杉醇诱发周围神经痛大鼠背根神经节 TRPV1 表达的影响[J]. *浙江中医药大学学报*, 2019, 43(5):496-503, 511.
- [8] 陈颖, 赵妍, 王路, 等. TRP 的磷酸肌醇、辣椒素受体在针刺缓解腹泻型肠易激综合征大鼠内脏高敏感中的作用[J]. *针刺研究*, 2021, 46(4):278-283.
- [9] 郭蓉, 刘珍洪, 汪文来, 等. 艾叶醇提物对热敏通道 TRPV1 的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(3):314-316, 398.
- [10] 辛娟娟, 宿杨帅, 杨兆坤, 等. 不同强度电针、热灸样刺激对香草酸瞬时受体亚型 1 基因敲除小鼠痛阈的影响[J]. *针刺研究*, 2012, 37(6):431-439.
- [11] 李雨薇, 赵继梦, 陈柳, 等. 电针与艾灸对内脏高敏感大鼠穴区辣椒素受体和热休克蛋白 70 表达的影响及镇痛效应[J]. *针刺研究*, 2016, 41(4):291-297.
- [12] Su YS, He W, Wang C, *et al*. "Intensity-response" effects of electroacupuncture on gastric motility and its underlying peripheral neural mechanism[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:535742.
- [13] Yuan S, Qiu B, Liang Y, *et al*. Role of TRPV1 in electroacupuncture-mediated signal to the primary sensory cortex during regulation of the swallowing function[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(3):e14457.
- [14] 宿杨帅. 针灸胃运动调节的量效关系及其外周传入和效应传出的受体机制[D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
- [15] Sun C, Yang X, Xie S, *et al*. A comparison study of the effect on IBS-D rats among ginger-partitioned moxibustion, mild moxibustion, and laser moxibustion[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:4296216.
- [16] 朱兵. 论穴位与穴位特异性[J]. *中国针灸*, 2021, 41(9):943-950.
- [17] Brierley SM, Castro J, Harrington AM, *et al*. TRPA1 contributes to specific mechanically activated currents and sensory neuron mechanical hypersensitivity[J]. *J Physiol*, 2011, 589(Pt 14):3575-3593.
- [18] Yao K, Chen Z, Li Y, *et al*. TRPA1 ion channel mediates the analgesic effects of acupuncture at the ST36 acupoint in mice suffering from arthritis[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17:1823-1837.
- [19] Story GM, Peier AM, Reeve AJ, *et al*. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures[J]. *Cell*, 2003, 112(6):819-829.
- [20] Anand U, Otto WR, Facer P, *et al*. TRPA1 receptor localisation in the human peripheral nervous system and functional studies in cultured human and rat sensory neurons[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 438(2):221-227.
- [21] Vriens J, Owsianik G, Hofmann T, *et al*. TRPM3 is a nociceptor channel involved in the detection of noxious heat[J]. *Neuron*, 2011, 70(3):482-494.
- [22] Vandewauw I, De Clercq K, Mulier M, *et al*. A TRP channel trio mediates acute noxious heat sensing[J]. *Nature*, 2018, 555(7698):662-666.
- [23] Dong X, Han S, Zylka MJ, *et al*. A diverse family of GPCRs expressed in specific subsets of nociceptive sensory neurons[J]. *Cell*, 2001, 106(5):619-632.
- [24] Liu Q, Vrontou S, Rice FL, *et al*. Molecular genetic visualization of a rare subset of unmyelinated sensory neurons that may detect gentle touch[J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(8):946-948.
- [25] Du LH, Cheng HY, Cui X, *et al*. Mrgprb4-lineage neurons indispensable in pressure induced pleasant sensation are polymodal[J]. *iScience*, 2025, 28(2):111940.
- [26] Elias LJ, Succi IK, Schaffler MD, *et al*. Touch neurons underlying dopaminergic pleasurable touch and sexual receptivity[J]. *Cell*, 2023, 186(3):577-590.e16.
- [27] Tobori S, Hiyama H, Miyake T, *et al*. MRGPRB4 in trigeminal neurons expressing TRPA1 modulates unpleasant sensations[J]. *J Pharmacol Sci*, 2021, 146(4):200-205.
- [28] Zylka MJ, Rice FL, Anderson DJ. Topographically distinct epidermal nociceptive circuits revealed by axonal tracers targeted to Mrgprd[J]. *Neuron*, 2005, 45(1):17-25.
- [29] Liu Q, Sikand P, Ma C, *et al*. Mechanisms of itch evoked by β -alanine[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(42):14532-14537.
- [30] Pogorzala LA, Mishra SK, Hoon MA. The cellular code for mammalian thermosensation[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(13):5533-5541.
- [31] 王地均, 金香, 唐宗湘, 等. G 蛋白偶联受体 MrgprD 研究进展及对中医药研究的启示[J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(3):419-423.
- [32] Han L, Ma C, Liu Q, *et al*. A subpopulation of nociceptors specifically linked to itch[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(2):174-182.
- [33] 李雨佳, 郑雅文, 左维敏, 等. 穴区机械敏感性 Piezo 通道在针刺缓解大鼠关节炎症性痛启动机制中的作用[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(6):2908-2914.
- [34] Chen HC, Chen MY, Hsieh CL, *et al*. TRPV1 is a responding channel for acupuncture manipulation in mice peripheral and central nerve system[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(5):1813-1824.
- [35] 朱谦, 樊碧发, 张达颖, 等. 周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(5):321-328.
- [36] Petran EM, Periferakis A, Troumpata L, *et al*. Capsaicin: emerging pharmacological and therapeutic insights[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(8):7895-7943.