

DOI: 10.13703/j.0255-2930.20201021-0002

中图分类号: R 245 文献标志码: A

针刺双向调节效应机制的研究进展*

赵娜娜¹, 韩佳炜¹, 杜元灏^{1,2}✉(¹天津中医药大学第一附属医院针灸部/国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193; ²陕西中医药大学针灸推拿学院, 咸阳 712046)

[摘要] 双向调节效应是针刺的核心作用之一, 刺激原、介质与受体是针刺双向调节效应的基础, 穴位特性与接收刺激信号的受体的多靶点调节是针刺双向调节效应的重要环节。从自稳态机制、应激反应、中枢适应性调节、自主神经调节 4 个方面探讨针刺双向调节效应的可能机制, 提出认识双向调节作用的局限性、探索适宜的研究方法是今后研究的重点。

[关键词] 针刺; 双向调节; 自稳态机制; 应激反应; 中枢适应性调节; 自主神经调节

Research progress on mechanisms of bidirectional regulation of acupuncture

ZHAO Na-na¹, HAN Jia-wei¹, DU Yuan-hao^{1,2}✉ (¹Department of Acupuncture and Moxibustion, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China; ²School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Shaanxi University of CM, Xianyang 712046)

ABSTRACT Bidirectional regulation is one of the key function of acupuncture. The stimulator, mediator and receptor are the basis while the specificity of acupoints and the multi-target regulation of receptors receiving stimulation signals are the essential link of the bidirectional regulation of acupuncture. The possible mechanisms of bidirectional regulation of acupuncture are discussed in 4 aspects, i.e. homeostasis mechanism, stress reaction, central adaptive regulation and autonomic nerve regulation. Knowing the limitations of bidirectional regulation and exploring suitable research methods are proposed to be the key points in future researches.

KEYWORDS acupuncture; bidirectional regulation; homeostasis mechanism; stress reaction; central adaptive regulation; autonomic nerve regulation

针刺的效应机制目前尚不明确, 双向调节作为针刺效应的核心, 其机制更为复杂。现代针灸学认为, 双向调节作用是在器官系统功能亢进时, 针刺可以起到抑制作用; 相反其功能减退时, 针刺可促进其功能, 交互调节机体的稳态系统, 让机体保持在正常的生理活动范围。双向调节效应分为 3 种表现形式: 对不同性质疾病的双向良性调节, 对同一种疾病不同机能或不同功能生物活性物质的双向良性调节, 对同一种功能在不同时间状态的双向调节^[1]。针刺双向调节效应的机制具有非单一性, 多系统、多模式的共同调控是保证这一效应的基础, 这种效应大多是良性调节效应, 有趋向于正常的方向性^[2]。

1 针刺产生双向调节效应的基础

针刺以穴位为介质作用于具有自我调节能力的人体, 刺激原、介质与受体共同构成了针刺双向调节效应的基础。针刺是一种外治法, 以外源性刺激作用于机体引发一系列生理学、生物学等反应性调节效应, 是针刺治病之本

质。笔者认为, 针灸的作用实质是启动、促进、调整, 而不是外源性物质成分的补充和干预^[3]。针刺无法实现仅刺激某一种结构和组织, 必然会刺激到皮肤、肌肉、神经、血管, 因此穴位在针刺效应中就显得尤为重要。

针刺以穴位为介质产生作用, 从人体解剖学来看, 穴下的结构不同, 其产生的作用必然不同, 穴位主要以神经、血管、肌肉或者结缔组织组成, 只有具备拮抗条件的穴位才能产生双向调节效应。李颖等^[4]梳理文献发现, 针刺双向调节相关研究频次最高的腧穴为足三里、研究最多的系统是消化系统。Iwa 等^[5]提出, 电针“足三里”不仅促进胃蠕动, 还可抑制由应激诱导的结肠转运加速。天枢穴可以治疗腹泻与便秘, 而针刺“天枢”对腹泻和便秘模型大鼠肠动力的调节作用与穴位的固有生物学特性相关, 与机体的状态关系不密切^[6]。

针刺作用的受体是接收刺激信号后产生效应的关键结构, 分布在外周与中枢区域, 人体为了在不断变化的功能状态和外界环境下进行正常的生命活动, 通过多样的调节方式调整各种功能活动, 呈现多靶点或多通路。如刺激运动神经与感觉神经, 患者的主观感觉与客观效应有很大差

*国家自然科学基金面上项目: 82074543

✉通信作者: 杜元灏, 教授、主任医师。E-mail: jpjs_cn@sina.com

异,其中神经节段性作用可以说是特异性的。韩健等^[7]以支气管哮喘急性发作患者作为研究对象,发现针刺通过对神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)、辅助T淋巴细胞(helper T cell, Th) 17等多靶点的调节改善肺功能,从而起到平喘的作用。吴晓玲等^[8]研究发现,通元针法联合隔药灸“神阙”穴对大鼠血清促性腺激素释放激素(GnRH)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E₂)、孕酮(P)有显著调控作用。郭妍等^[9]研究发现,针刺“人迎”穴能对病理状态下正负激活的多个脑区发挥双向良性调节作用。多靶点调节是针刺双向调节效应的重要环节,多个作用方面是同时出现拮抗或制约的基础,从而产生双向性。

2 针刺双向调节效应的可能机制

2.1 自稳态

人体是一个典型的自组织系统^[10],通过自稳态机制实现自我调节,机体通过多种调节途径使内环境在组成成分、相互比例、酸碱度、温度、渗透压等方面保持相对稳定。针刺的调节作用是被自稳态机制整合利用的结果,通过触发、调动神经-内分泌-免疫调节网络系统自稳态机制,实现修正病理状态、稳定生理状态和增强机体抗干扰的能力^[11],针刺释放的外泌体是机体神经-内分泌-免疫调节网络系统细胞间通讯的重要载体^[12]。针刺足三里可使支配穴位区域的脊髓背根神经信号产生变化,捻转行针可显著提高神经放电,起针后神经放电回到基础水平^[13]。放电率是神经元放电所占时间长度的比例,在抑制性突触可塑性的作用下,神经元放电率可自适应地跟踪目标放电率,从而达到放电率自稳态;在有外部输入干扰的情况下,神经元放电率具有良好的抗扰动性能^[14]。肥大细胞可识别病原体 and 调节免疫反应,既对外界刺激有防御作用,因其独特的免疫记忆能力,又使宿主发生慢性或继发性感染^[15]。生理状态下,针刺刺激可引起穴位局部肥大细胞及脱颗粒数目增多;病理状态下,病灶区肥大细胞异常增多,针刺后病灶区肥大细胞与脱颗粒数目明显减少,具有负向调节作用^[16]。

刺激引起兴奋还是抑制,一方面取决于刺激的质和量,同时也由组织、细胞的功能状态和特性来决定,针刺双向效应基于机体自稳态机制的调节能力,与机体自身状态有关,如刺激交感神经时,受孕子宫收缩,而未孕子宫则会舒张。研究^[1]表明,在功能低下的时区内针刺往往产生兴奋性效应,在功能亢奋的时区内针刺往往产生抑制性效应,而且在越接近正常水平的时区针刺,针刺效应越趋于微弱。自然界长期以来遵循着用进废退的规律,在人类的进化方面体现得淋漓尽致,因而提示在许多疾病的早期或一些自限性疾病可以优先采用体表刺激疗法以启动生物的本能医治系统,发挥调节“自稳态”的医疗保健功能,起到对失衡器官的逆转治疗作用^[17]。

2.2 应激反应

针刺通过应激反应发挥双向调节作用,既介导良性应激,又抑制应激性病理状态。应激反应是当生物体受到应激原刺激时,为克服或祛除应激原对自身的影响,本能产

生“格斗-逃跑反应”的一种全身性非特异性适应反应。针刺作为一种外源性刺激,可以触发机体应激状态^[18],适宜的针刺刺激具有良性应激原的特点,既调动机体的潜能,启动机体内源性保护机制,提高机体自身内在的抗病与应变能力,又不造成组织器官的损伤及机体功能代谢障碍。针刺可通过抑制应激反应调节应激后病理状态,研究显示,针刺可提高大鼠对抗卵巢氧化应激的能力,减轻雷公藤多苷片所致的卵巢功能减退^[19];针刺可增加菌群多样性,促使紊乱的肠道菌群水平回调,从而有效改善应激性胃溃疡引发的胃黏膜损伤^[20]。手针或电针刺刺激“曲池”“足三里”均能通过抑制三硝基苯磺酸诱导的氧化应激和内质网应激反应,减轻大鼠结肠炎性病变^[21];电针可降低慢性缺血痛模型大鼠患侧足底组织氧化应激反应水平^[22],针刺还可有效改善应激后病理状态^[23-24]。目前认为中枢神经系统作为应激反应调控的中心介导了针刺双向效应,下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统对于不同应激原的应答活性不同,可升高、降低或不变的差异性应答是针刺应激机制表现为双向效应关键的神经内分泌反应。

2.3 中枢适应性调节

针刺的中枢机制非常复杂,由于大脑网络状工作模式的限制,仅能从相关度推测影响通路^[25]。潘卫星^[26]提出中枢适应性控制假说,针对下级产生的反馈进行二级调控。脑是巨大的神经网络系统,树突整合效应对神经网络的放电幅值具有较大影响,且对抑制性树突整合型(DHH)神经网络和兴奋性DHH神经网络的影响相反,更重要的是存在一个最优的整合系数使抑制性DHH神经网络的同步程度最高,而兴奋性DHH神经网络的同步程度最低^[27],针刺如何作用于神经元来调整系数或者增强中枢的系数优化能力是针刺产生双向效应的关键过程。

器官功能进入失代偿状态前,还会经历一个代偿过程,这个过程中枢的适应性调节对机体起到保护作用^[28]。针刺效应的中枢机制与不同脑区支配的功能不同有关,针刺调节胃肠功能最关键的中枢核团是迷走背核复合体^[29],相关实验^[30]发现俞募配穴的针刺信息在与胃运动密切相关的迷走神经背核汇聚整合,通过迷走神经参与对胃运动的调节。逆时针对脂质代谢具有双向调节作用,当机体能量储存不足时,可以引起进食的摄食中枢兴奋,进而引发摄食行为;当机体能量储存过剩时,逆时针可以引起食欲抑制的饱食中枢兴奋,促使脂质氧化分解^[31]。

2.4 自主神经调节

自主神经系统分为交感和副交感神经系统,在大脑皮质及下丘脑的支配下,既拮抗又协调地调节器官的生理活动。笔者临床发现,失眠合并消化不良症状的患者针刺治疗效果常比不伴有肠道症状的患者更好。睡眠障碍通常表现为交感神经异常兴奋,而伴或不伴有肠道症状可以体现自主神经系统的整体功能。交感神经抑制胃肠道运动,副交感神经则相反,即当失眠患者合并消化道症状时,副交感神经功能低下,交感神经相对兴奋,针刺疗效较好;后者则副交感神经功能正常,交感神经绝对兴奋,自主神经系统丧失自身拮抗作用,

针刺治疗这一类失眠患者的效果有限^[32-33]。

对小肠的自主神经系统产生影响是针刺效应产生的重要途径之一^[34]，消化道管壁有相对独立的肠神经系统，针刺在消化系统的双向效应表现尤为明显，与其独特的神经元有必然联系。自主神经在针刺对心血管系统的调节能力也体现出双向性，既能升高血压，又可降低血压^[35]。针刺内关穴对心率有双向调节作用^[36]，手针“内关”穴可调节自主神经活动的平衡性，对抗心肌缺血状态，从而促进心功能的恢复^[37]。基于自主神经系统交感神经和副交感神经的拮抗作用与针刺自主神经相关疾病的研究，针刺通过刺激自主神经，引起不同神经的兴奋或抑制就可以产生双向调节作用，同时也受中枢的控制，对交感与副交感神经之间平衡的控制及整个神经的负反馈调节。

双向调节效应作为针刺的核心作用之一，为针刺带来广阔的研究空间。在研究过程中，需要意识到针刺的效能极限，更要认识到双向调节作用的局限性。现在的科研成果受伦理、科技水平等限制，通路的精准性和指标的特异性有待进一步挖掘，且尚缺乏专一性研究，诸多假说还未被验证。此外，探索可行有效的研究方法同样重要，从探索机制到寻找方法、再到验证结果需要很长一段时间的沉淀，对针刺双向调节的研究缺乏合适的研究方法，这是此领域亟待解决的问题。

参考文献

- [1] 陈少宗. 针灸双向良性调节作用规律的 3 种形式[J]. 针灸临床杂志, 2010, 26(12): 62-65.
- [2] Zhuang Y, Xing JJ, Li J, et al. History of acupuncture research[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2013, 111: 1-23.
- [3] 杜元灏. 针灸疗法本质特征与治疗规律思考[J]. 中国针灸, 2018, 38(6): 650-654.
- [4] 李颖, 石磊, 张宇, 等. 针刺双向调节效应研究的文献计量分析[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(11): 2394-2397, 2464.
- [5] Iwa M, Nakade Y, Pappas TN, et al. Electroacupuncture elicits dual effects: stimulation of delayed gastric emptying and inhibition of accelerated colonic transit induced by restraint stress in rats[J]. *Dig Dis Sci*, 2006, 51(8): 1493-1500.
- [6] 秦庆广, 王海萍, 刘坤, 等. 针刺天枢对正常、便秘和腹泻模型大鼠不同肠段运动功能的双向调节效应[J]. 世界中医药, 2013, 8(3): 245-249.
- [7] 韩健, 芦珊珊, 肖俊艳, 等. 针刺治疗支气管哮喘急性发作的多靶点效应研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3713-3715.
- [8] 吴晓玲, 张贵锋, 李力强, 等. 通元针法联合隔药灸盆神经对产后抑郁症模型大鼠下丘脑-垂体-性腺轴的影响[J]. 针灸临床杂志, 2020, 36(5): 75-80.
- [9] 郭妍, 石学敏, 马田, 等. 基于 PET 脑功能成像研究针刺人迎穴对自发性高血压大鼠的中枢调节机制[J]. 中医药导报, 2018, 24(3): 24-28.
- [10] 陈少宗. 针刺双向调节机制与机体的自组织原理[J]. 医学与哲学(A), 2017, 38(1): 81-83.
- [11] 陈少宗, 朱兵. 针灸干预的作用特征与自稳态机制[J]. 山东中医杂志, 2018, 37(11): 877-881.
- [12] 陈波, 李柠岑, 郭义, 等. Exosome 在针刺信息传导中的网络调节作用探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(3): 605-607, 671.
- [13] 姚伟, 尹娜. 针刺对神经电信号的影响及作用机制研究[C]//中

- 国针灸学会. 新时代、新思维 新跨越、新发展——2019 中国针灸学会年会暨 40 周年回顾论文集, 武汉, 2019: 41-44.
- [14] 薛晓丹, 王美丽, 邵雨竹, 等. 基于抑制性突触可塑性的神经元放电率自稳态机制[J]. 物理学报, 2019, 68(7): 276-286.
 - [15] Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(6): 440-452.
 - [16] 田中雪, 杨娜娜, 范浩, 等. 针灸对肥大细胞双向调节作用研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(6): 95-97.
 - [17] 朱兵. 针灸双向调节效应的生物学意义[J]. 世界中医药, 2013, 8(3): 241-244.
 - [18] 张宏如, 陶嘉磊, 卢圣锋, 等. 从针刺治疗应激性疾病论针刺与应激的相关性[J]. 针刺研究, 2016, 41(6): 560-564.
 - [19] 方晨晨, 徐倩倩, 沈洁, 等. 针刺对雷公藤多苷片所致卵巢功能减退大鼠氧化应激及凋亡的影响[J]. 针刺研究, 2019, 44(11): 810-816.
 - [20] 王璇靖, 薛婷, 吴颖琦, 等. 针刺对应激性胃溃疡模型大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国针灸, 2020, 40(5): 526-532.
 - [21] 吴阳阳, 刘明江, 殷韶杰, 等. 针刺对溃疡性结肠炎大鼠氧化应激和内质网应激的影响[J]. 针刺研究, 2020, 45(1): 8-14.
 - [22] 李晓洁, 尹诚语, 郑小莉, 等. 电针对复杂性区域疼痛综合征 I 型大鼠模型局部组织氧化应激反应的干预作用[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(5): 593-601.
 - [23] 权隆芳, 贾小强, 程芳, 等. 针刺与口服盐酸曲马多缓释片或洛索洛芬钠片对肛肠术后患者疼痛及应激反应的影响[J]. 中国医药, 2020, 15(9): 1423-1427.
 - [24] 杨春涛. 针刺干预对依托咪酯复合麻醉老年手术患者围手术期应激反应的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(4): 204-206.
 - [25] 倪黄晶, 秦蛟龙. 个体脑功能网络在长时间尺度上的动态复杂度分析[J]. 陕西师范大学学报(自然科学版), 2020, 48(6): 56-62.
 - [26] 潘卫星. 针刺双向调节效应及可能机制[J]. 针刺研究, 2019, 44(11): 843-853.
 - [27] 曹金凤, 韩芳. 考虑树突整合效应的神经网络的放电和同步特性[J]. 动力学与控制学报, 2019, 17(6): 560-566.
 - [28] 李康之, 司丽红, 凌霞, 等. 单侧外周前庭病变的中枢代偿[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(2): 91-93, 99.
 - [29] 王浩, 中国明. 迷走背核复合体是针刺调节胃功能的关键核团? [J]. 中国针灸, 2020, 40(1): 89-95.
 - [30] 王柳, 中国明, 王浩, 等. 电针胃俞募穴对功能性消化不良大鼠胃运动及迷走神经背核 N-甲基-D-天冬氨酸和血清一氧化氮表达的影响[J]. 中国针灸, 2018, 38(3): 285-290.
 - [31] 韦艳会, 孙亦农, 朱世鹏. 基于治未病的逆针灸对脂质代谢双向调控的机制浅析[J]. 中国全科医学, 2018, 21(27): 3370-3372.
 - [32] 侯理伟, 荣培晶, 魏玮, 等. 基于脑-肠轴探讨消化疾病和失眠共病的应用展望[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(9): 4541-4544.
 - [33] 查庆平, 杜元灏, 李晶, 等. 杜元灏教授针刺治疗失眠经验[J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(5): 500-503.
 - [34] 柯晖, 程茜. 电针不同经穴对小肠运动障碍大鼠植物神经放电的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(1): 50-52.
 - [35] 杨路, 吴春晓, 赖新生. 针刺足三阴经原穴对高血压、低血压动物模型血压影响的经穴特异性研究[J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(1): 1-5.
 - [36] 吴松, 梁凤霞, 李佳, 等. 比较针刺不同经穴对健康人心率即时效应的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(3): 666-669.
 - [37] 萨喆燕, 朱小香, 万隆, 等. 手针内关穴对急性心肌梗死大鼠心率变异性的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(7): 78-80.

(收稿日期: 2020-10-21, 编辑: 李婧婷)