

基于大鼠中脑 SP 及其受体变化探讨针刺治疗偏头痛作用机制

郑淑美¹ 陈玉静² 崔海¹

(1 首都医科大学中医药学院,北京,100069; 2 首都医科大学宣武医院中医科,北京,100053)

摘要 目的:探讨基于大鼠中脑 P 物质(Substance P,SP)及其受体变化研究针刺治疗偏头痛的机制的可行性。方法:根据 SP 及其受体在疼痛过程中的现状及针刺治疗脑部疾病的优势,通过测定大鼠中脑的 SP 及受体的变化揭示针刺治疗偏头痛的应用构想。结果:基于大鼠中脑 SP 及其受体变化可以揭示针刺治疗偏头痛的作用机制。结论:通过观察针刺大鼠脑内 SP 及其受体表

达的变化阐明针刺治疗偏头痛的作用机理是可行的研究路径,能为临床提供理论依据。

关键词 针刺;偏头痛;SP

Exploration on Application of Substance P and Receptors in Rats Mesencephalon to Explain the Mechanism of Acupuncture for Migraine

Zheng Shumei¹, Chen Yujing², Cui Hai¹

(1 School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2 Department of Traditional Chinese Medicine, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China)

Abstract Objective: To explore the application of substance P (SP) in rats mesencephalon to explain the mechanism of acupuncture for migraine. **Methods:** According to the present studies on change of SP and receptors during the pain and the dominant position of acupuncture for brain diseases, the study prospects and application process based on the change of SP and receptors were introduced. **Results:** The change of SP and receptors could explain the mechanism of acupuncture for migraine. **Conclusion:** The application of SP and receptors are supposed to be available ways to explain the mechanism of acupuncture for migraine, which can provide a theory base to clinical research.

Key Words Acupuncture; Migraine; Substance P

中图分类号:R-332;R246.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.07.038

偏头痛是一种以反复发作性头痛为特征的疾病,常伴有恶心、呕吐、畏声、畏光等症状,是常见的神经系统疾病之一。偏头痛的患病率一直居高不下,且有逐年增高的趋势。目前,世界卫生组织已经将偏头痛列为伤残病中的 19 位^[1],类同于痴呆、四肢瘫痪和严重精神病。偏头痛的发病机制至今尚不完全明确,近年来,随着对神经肽的不断深入研究,发现多种神经肽与偏头痛的发作有关,已经被认可的神经肽有 SP、降钙素基因相关肽、神经激肽等。其中 SP 作为神经递质在感觉信息传递和痛觉调制中的作用研究众多。多数学者认为 SP 起镇痛作用主要机制是因为其可以促使血管舒张、血浆外渗、肥大细胞脱颗粒等进而引起神经源性炎症反应。针刺作为一种不良反应少且镇痛效果好的治疗方法,在治疗偏头痛方面显示了自己的优势。然而,近年来国外一些针刺治疗偏头痛的随机对照试

验(Randomized Control Trials,RCT)研究结果表明针刺对偏头痛的治疗无效^[2-4],这些研究均发表在国际著名的刊物上,给针刺的国际化带来了很大的负面影响。然而,针刺发源于我国,作为一种疗效确切的治疗方法已被应用数千年,且自从 RCT 被国人所认识以后,许多针刺治疗偏头痛的 RCT 文章发表,多数报道有效^[5]。为了进一步阐明针刺治疗偏头痛的机理,拟通过观察针刺后大鼠脑内的 SP 及其受体的变化进行研究。

1 偏头痛的发病机理及防治研究现状

1.1 发病机理研究现状 偏头痛的发病机理尚未完全明确,目前较公认的有以下三种。1)血管学说:该学说于 1938 年由 Harold Wolff 率先提出,认为偏头痛是由血管舒缩功能异常造成的。但自 20 世纪 80 年代以来,随着 fMRI、经颅多普勒及单光子发射计算机断层

基金项目:首都医科大学中医药护理专项(编号:12ZYH04)

作者简介:郑淑美(1979—),女,山东青岛人,讲师,博士,主要从事针刺治疗神经系统的机制研究,Tel:(010)83911636,E-mail:shumei79@126.com

通信作者:崔海(1968.12—),男,博士,副教授,主要从事针刺治疗脑血管疾病的机制研究,E-mail:drcuihai@163.com

摄像等技术及仪器的问世,动摇了该学说的基础。如在先兆性偏头痛,先兆期出现局灶性神经系统症状时,虽局部脑血流量降低,出现低灌注区,即该型偏头痛患者的头痛发作、终止和过度灌注无关,没有出现相应的脑血流变化,但当先兆症状消失后 5~6 h,才出现过度灌注,fMRI 研究发现低灌注区细胞内无氧代谢率变化,PET 研究发现低灌注区无 pH 值变化^[6],因此,血管扩张不能作为偏头痛发作的唯一解释。2) 神经学说:该学说认为偏头痛相伴随的脑血流量变化,并不是血管本身由血中物质变化而产生的舒缩,而是通过神经系统为中介产生的,其中 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)具有重要作用,另外,儿茶酚胺、组织胺、血管活性肽,前列环素和内生性阿片物质与偏头痛的发生皆有关系。但有部分偏头痛患者有颞动脉搏动增加现象,而且无论血管扩张是原发还是继发的,应用血管收缩剂麦角胺可以缓解疼痛,此类现象不能完全用神经学说解释。3) 三叉神经血管学说:该学说将神经、血管、递质三者相结合,而被广泛接受,为目前的主流学说。学说认为偏头痛的发病涉及神经源性炎症反应以及中枢痛觉传导的抑制降低,其中神经源性炎症反应是关键环节,以脑膜血管扩张、血浆蛋白渗出及肥大细胞脱颗粒为特征。颅内疼痛敏感组织主要为脑膜及脑膜血管,当血管周围的三叉神经末梢受刺激后,诱发三叉神经节神经元合成、释放 SP,降钙素基因相关肽以及神经递质等,产生具有消炎、血管活性以及致痛作用的物质,如 β -内啡肽、5-HT、镁离子及 NO 等增加,它们又激活内皮细胞、血小板及肥大细胞,导致细胞外胺类、花生四烯酸代谢产物、肽类及离子水平升高,这些物质可反馈性增加包括降钙素基因相关肽在内的血管活性肽的合成与释放,从而引发恶性循环。4) 基因调控学说:很多偏头痛患者都有家族史,因此,引发了人们认为偏头痛是一种多基因遗传病的猜想。研究发现,偏头痛患者外周血中血小板基因表达上调,特异性线粒体基因、早期反应基因高水平表达^[7]。但目前除确定了家族性偏瘫性偏头痛(FHM)的基因位点外,其分子遗传学特性尚无定论。

1.2 预防和治疗现状 偏头痛患者的预防主要靠药物,对平均每月发作 2 次以上或严重发作的偏头痛患者,应采取预防性治疗。可选用以下任一种预防发作的药物,连续用药 2~3 个月,如果无效再换其他药物。包括受体阻断剂、钙通道拮抗剂、5-HT₂ 受体拮抗剂、抗抑郁药和激素替代治疗。偏头痛患者的治疗可采用中西医的方法。在中医理论中,偏头痛属于“内伤头痛”范畴。病因不外外感和内伤两者。外感者,多因起

居不慎,外感风邪为主,并夹杂寒、湿、热等合而为病。内伤者,与肝、脾、肾三脏关系密切。病机可用“不通则痛,不荣则痛”两方面来概括。因此,中医在治疗上所选用的药物需遵循辨证论治的原则进行处方。除中药外,针灸也是临床上应用较多的治疗偏头痛的方法,目前该方面的临床报道也很多,针灸治疗偏头痛的原理将在下面论述。偏头痛的西药治疗主要用于急性期的治疗,治疗的药物分为非特异性药物和特异性药物两类。非特异性药物包括非甾体抗炎药,如对乙酰氨基酚、阿司匹林、布洛芬、萘普生等及其复方制剂;巴比妥类镇静药;可待因、吗啡等阿片类镇痛药及曲马多。特异性药物包括曲坦类药物、麦角胺类药物、降钙素基因相关肽受体拮抗剂。西药虽然能有效地减轻疼痛的程度及次数,但伴随而来的是各种不良反应的出现,如末梢血管收缩、间歇性跛行、肢体苍白、心绞痛、消化不良、上腹部痛等。

2 SP 及其受体在疼痛过程中的作用研究现状

SP 最早由 Von Euler 和 Gaddum 于 1931 年从马的肠和脑内发现一种具有引起肠平滑肌收缩、血管舒张和降低血压作用的物质,命名为 P 物质。SP 属速激肽家族中的一种,广泛分布在中枢和外周神经组织中,是最早发现的神经肽。在细纤维受到刺激时,可在初级传入神经中枢和外周末端梢释放,SP 在背根神经节中合成后,可通过轴浆运输系统同时向初级传入中枢和外周运输。周围神经中 SP 主要由背根神经节细胞合成,然后沿着背根传入纤维转运至位于背角最背部第 1 和第 2 层的末梢一级周围神经纤维和游离神经末梢。因此,SP 被认为作为一种神经递质或调质在中枢和外周起作用。SP 在体内的分布主要在脑内,最高浓度见于皮质下区,如黑质、尾壳、下丘脑、中央灰质、及苍白球,延髓含量中等^[8-9]。中脑、下丘脑和视前区 SP 的含量最高,而小脑 SP 的含量极低^[10]。SP 在中枢内主要存在于无髓的 C 纤维和有髓的 AD 纤维中。SP 的生物作用通过神经激肽(Neurokinin, NK)受体介导, NK 受体包括 NK₁ 受体、NK₂ 受体、NK₃ 受体三种受体, SP 与各 NK 受体的结合无高度选择性,因此 SP 不仅可以和 NK₁ 受体结合,同样也可以和 NK₂ 受体、NK₃ 受体结合^[11-12]。只是 SP 与 NK₁ 受体的结合能力最强,因此 NK₁ 受体被称为 SP 受体。NK₁ 受体在中枢、外周神经系统和肠内神经系统的神经元中均有分布,同时也在内皮细胞、上皮细胞、免疫细胞和平滑肌细胞等多种非神经细胞内表达。它在脑中主要分布于海马、隔核、脚间核、纹状体、缰核、下丘脑外侧核、中缝核、孤束核及延髓。SP 及其受体不仅是神经递质或调质,而且

参与感觉信息传递、痛觉调制、胃肠活动、心血管活动、神经内分泌等复杂的生理功能。随着人们对疼痛的不断认识,SP 及其受体在感觉信息传递和痛觉调制中的作用越来越多地引起人们的关注。SP 与疼痛的关系十分复杂,它既可以传递痛觉信息、产生疼痛,又有镇痛作用。

2.1 SP 传递痛觉信息 SP 具有增强伤害性信息传递的功能,研究表明 SP 可加强 C 纤维诱发的脊髓背角伤害性神经元放电^[13]。实验发现,通过微电泳在猫脊髓背角导入 SP 可引起伤害性感受神经元的去极化,其时程与诱发放电的兴奋效应相平行,这表明通过 SP 能完成传递痛觉信息的功能,其原理为伤害性初级传入释放的 SP 通过作用于突触后神经元,使突触后膜发生离子通透性变化及电位变化,从而改变突触后神经元的机能状态,激活伤害感受神经元^[10]。SP 不仅能传递伤害性信息,而且在脊髓痛觉调制中也有作用,致痛就是 SP 调节作用中的一种。SP 参与感受器的作用,特别是痛觉的一级传入神经纤维末梢的递质。SP 主要通过脊根神经节来产生疼痛,在脊根神经节中有 20% 左右的初级感觉神经元呈 SP 免疫阳性,脊根神经节是感觉传入的第一级神经元,属于假单极初级感觉神经元。其外周神经突接受感觉信息,中枢突将外周传入送至脊髓背角。SP 在脊根神经节中合成后,可通过快速轴浆运输系统同时向中枢和外周端运送,而且向外周末梢运输的速度还大于向中枢末端运输的速度。在外周,SP 主要存在于无髓的 C 纤维中。当机体受到伤害性刺激时,纤维兴奋,神经末梢释放 SP,与受损伤的组织释放的其他化学物质一起激活外周伤害性感受器。实验表明 SP 是伤害性传入末梢释放的一种兴奋性递质,它在脊髓参与伤害性信息传递,产生致痛作用,如在家兔的脊神经节损伤时,家兔脊髓背角内 SP 含量伤侧较正常组和非伤侧显著增高,用辣椒素排空 SP 后,家兔对有害化学及温度刺激的痛阈升高,同时在给予外源性 SP 后,不仅能使痛阈降低,还可诱发脊髓 c-fos 表达,而这些疼痛可以被具有拮抗作用的 SP 类似物质所对抗或部分对抗^[14]。

2.2 SP 在脑内的镇痛作用 尽管 SP 是第一级伤害性传入纤维末梢释放的兴奋性神经递质,但在中枢神经系统的较高级部位,它又有明显的镇痛作用。SP 在脑内发挥镇痛作用,主要通过对痛觉感受进行调制,降低对痛觉的敏感度。大量研究表明 SP 起镇痛作用主要是可以促进脑啡肽释放,在脑内,主要是中脑可以产生这一作用。如给小鼠脑内注 SP,可引起明显的镇痛作用,且可被纳洛酮所翻转,同样给大鼠中脑中央灰质

注入 SP 后也可出现明显的镇痛作用,并可被纳洛酮所阻断^[15]。另外,SP 与吗啡有交叉耐受性。对吗啡耐受的小鼠,注入 SP 也不产生镇痛。因此有人认为,SP 也可作为一种内源性阿片样物质^[16]。有报道认为 β -内啡肽参与介导 SP 在脑内的镇痛作用^[17]。此外,连续注射 SP 造成脱敏,可抑制脑室注射 μ 受体和 α_2 肾上腺素能受体激动剂的镇痛效应达 15 天之久。这种交叉耐受的存在提示这 3 类受体的镇痛机制可能有共同环节。

3 针刺治疗偏头痛的研究现状

针刺治疗偏头痛是一种经济、不良反应少的有效方法。大量的研究应用不同的致痛因子和伤害性因子,通过不同的人体试验和动物实验进行针刺治疗偏头痛的研究,采用各种痛阈判断指标,已经证明了针刺治疗偏头痛主要从以下几个方面发挥作用:

3.1 镇痛作用 针刺的镇痛作用自 20 世纪 70 年代以来就一直为人们所关注,研究者进行的大量的研究工作^[18-20],尽管目前还没有确切的针刺镇痛机制,但针刺的镇痛疗效是得到认可的。有关 SP 在针刺治疗偏头痛疗效方面目前也有研究,如研究表明,偏头痛大鼠模型颈静脉血浆 SP 含量均较正常对照组明显升高;针刺治疗后 SP 较模型组明显升高^[21]。另有研究表明,电针镇痛时大鼠下丘脑 SP 明显减少,脑干和腰髓 SP 则增高,提示电针可以促进大鼠低位脑干以上部位的 SP 释放,抑制脑干和腰髓的 SP 释放,增加储存;当破坏脑干以下 5-HT 末梢后,电针镇痛作用消失,同时脑干和腰髓 SP 含量明显减少,说明在电针镇痛中脑干中的 SP 起到对痛觉信息传递和参与镇痛作用的^[22]。

3.2 双向调节脑部的血液循环 临床研究证实,针刺能有效改善头痛发作期和间歇期的脑血流异常状况^[23],这可能是针刺缓解偏头痛发作的作用环节之一。针刺少阳经侧头部穴位,可起到调节神经紧张状态、缓解血管平滑肌痉挛的作用;针刺项部的局部穴位能扩张椎-基底动脉,使血管弹性增加,血流阻力减少^[24]。针刺颈部穴后脑血流异常情况比针刺前有所改善^[25]。同时,针刺对脑血管的收缩与舒张进行双向调节,从而呈现出一种双向良性调整作用。

3.3 调节人体内分泌系统,调整脑能量代谢 针刺在调节人体内分泌系统方面也做了大量研究^[26-27]。人体内分泌系统对偏头痛的发作有重要的影响,尤其是一些跟生理周期有关的偏头痛,如女性的更年期的偏头痛。此类偏头痛发作时人体血浆中血栓素 B2 和 6-酮-前列腺素 Fla 的比例失调。实验证明,针刺可

以调节偏头痛大鼠血浆中血栓素 B₂ 和 6-酮-前列腺素 F_{1a} 的代谢,维持血浆中两者的动态平衡^[28]。针刺不仅通过调节内分泌系统达到镇痛作用,还可以通过调整脑能量代谢其作用。研究显示通过电针少阳经上的特定穴位风池、外关、阳陵泉治疗偏头痛患者,结果显示,针刺治疗后以脑干及中脑、小脑为主的区域脑能量代谢增高,以前额叶皮质为主区域在内的脑能量代谢减低,提示了针刺有协调和重新分配脑能量代谢的作用^[29]。

3.4 抗炎作用 偏头痛发作之时会产生无菌性炎症反应,主要是由于发作时环腺苷酸浓度上升,Gsa/Gia比例失衡,并通过信号传导系统进一步导致血管舒缩功能障碍,血管过度扩张,引起血浆蛋白外侵,而通过针刺偏头痛大鼠模型的外关等腧穴可以抑制无菌炎症反应的发生^[30]。

综上所述,正是由于目前的研究表明 SP 在痛觉传递和调制方面起着重要作用,并且针刺对脑部疾病有很好的消炎、镇痛及调节作用。因此,我们认为通过观察针刺后大鼠脑内 SP 及其受体表达的变化阐明针刺治疗偏头痛的作用机理是可行的研究路径。

参考文献

- [1] Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition [M]. Cephalalgia, 2004, 24: 1-160.
- [2] Klaus L, Andrea S, Susanne J, et al. Acupuncture for patients with migraine: A randomized controlled trial [J]. JAMA, 2005, 293: 2118-2125.
- [3] Hans-Christoph D, Kai K, Gabriele B, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial [J]. Lancet Neurol, 2006, 5: 310-316.
- [4] Klaus L, Andrea S, Andrea H. Randomized trial vs. observational study of acupuncture for migraine found that patient characteristics differed but outcomes were similar [J]. J Clin Epidemiol, 2007, 60: 280-287.
- [5] 郑淑美, 崔海. 针刺治疗偏头痛的 Meta 分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(6): 20-23.
- [6] 赵凌. 基于 fMRI 技术研究循经取穴针刺效应的脑功能连接网络响应特征 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [7] Hershey AD, Tang Y, Pomers SW, et al. Genomic abnormalities in patients with migraine and chronic migraine: preliminary blood gene expression suggests platelet abnormalities [J]. Headache, 2004, 44: 994-1004.
- [8] 张长征. 5-HT 和组胺对经小脑顶核和底丘脑核介导的运动行为的调控及机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [9] 杨敏, 祝高春, 刘曾旭. P 物质及 P 物质受体在神经病理性疼痛中的作用研究进展 [J]. 南昌大学学报, 2013, 53(7): 80-85.
- [10] Pernow B. Substance P [J]. Pharmacol Rev, 1983, 35(2): 85-141.
- [11] Harrison S, Geppetti P. Substance P [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2001, 33(6): 555-576.
- [12] Regoli D, Boudon A, Fauchere JL. Receptors and antagonists for and related peptides [J]. Pharmacol Rev, 1994, 46(4): 551-599.
- [13] 杨乐. 人体皂苷-Rd 对 SNI 大鼠痛觉异常及延髓孤束核内 P 物质和 NK-1 受体表达的影响 [D]. 西安: 第四军医大学, 2013.
- [14] Wu ZZ, Guan BC, Li ZW, et al. Sustained potentiation by substance P of NMDA-activated current in rat primary sensory neurons [J]. Brain Res, 2004, 1010(1-2): 117-126.
- [15] Carlsson A, Ohsawa M, Hallberg M, et al. Substance P (1-7) induces antihyperalgesia in diabetic mice through a mechanism involving the naloxone-sensitive sigma receptors [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 626(2-3): 250-255.
- [16] Lee HJ, Lee JH, Lee EO, et al. Retraction: Substance P and beta-endorphin mediate electro-acupuncture induced analgesia in mouse cancer pain model [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2009, 28(1): 137.
- [17] Lee HJ, Lee JH, Lee EO, et al. Substance P and beta-endorphin mediate electro-acupuncture induced analgesia in mouse cancer pain model [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2009(28): 102.
- [18] 贾波. 益气活血法治疗气虚血瘀型偏头痛临床研究 [J]. 中国医刊, 2013, 48(12): 98.
- [19] 王嫣, 海英. 神经活性物质与针刺镇痛机制关联探讨 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(7): 181-183.
- [20] 李婵, 胡志根. 人体解剖结构与针刺镇痛研究 [J]. 医学综述, 2012, 18(8): 1230-1232.
- [21] 赵志恩, 徐瑶, 胡科, 等. 针刺、穴注对偏头痛大鼠血浆 ET、6-K-PGF_{1α}、TXB₂ 和脑组织 NO 含量的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(9): 4487-4489.
- [22] 由冬治. 夹脊电针对炎性痛大鼠脊髓 P 物质的影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2010.
- [23] 郑盛惠, 吴玉娟, 焦建凯, 等. 赤风迎源针法治疗偏头痛临床疗效及对脑血流速度的影响 [J]. 针灸临床杂志, 2013, 25(7): 61-64.
- [24] 肖蕾, 崔祺, 张庆杰, 等. 电针针刺椎体交叉区治疗偏头痛 60 例效果观察 [J]. 解放军医药杂志, 2013, 22(5): 544.
- [25] 朱晓蕾. 针刺治疗紧张性头痛的临床研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2013.
- [26] 侯陈凤, 羊燕群, 陈建永. 针刺对功能性消化不良的神经内分泌调节 [J]. 云南中医中药杂志, 2013, 34(9): 71-73.
- [27] 王昕, 赵明亮, 吉长福, 等. 针刺“足三里”穴对脾虚证大鼠血清中睾酮和雌二醇水平的影响 [J]. 针刺研究, 2011, 36(4): 268-271.
- [28] 曾扬, 李丽红. 针刺对去势大鼠偏头痛发作干预的初步探讨 [J]. 贵州医药, 2012, 36(4): 305-307.
- [29] 高玉杰. 针刺少阳经特定穴对偏头痛患者脑功能动态影响的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [30] 何剑炜. 针刺治疗偏头痛的作用机理及临床研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(3): 76-78.