

NMDA 受体 NR2B 亚基在慢性内脏痛敏及针灸治疗中的作用

翁志军¹ 王立东¹ 季亚婕^{1,2} 谭琳莹¹ 谢恒如¹ 刘慧荣¹ 吴焕淦¹

(1 上海市针灸经络研究所,上海,200030; 2 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海,200437)

摘要 N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate,NMDA)受体具有多种不同亚基,且在中枢分布不同,N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor,NMDAR)参与体内各种信号的传递和调节神经元的兴奋性,如介导躯体和内脏疼痛的发生和发展,NMDA 受体中 NR2B 亚型与疼痛相关机制研究关系最为密切,内脏痛(Visceral Pain)是临床常见的症状,主要是由于各脏器及胸腹壁层的感受神经末梢受到强烈机械、化学刺激,也可由局部缺血、平滑肌痉挛及代谢产物不能及时排除而引起的疼痛感觉。电针在内脏痛的临床治疗中疗效肯定,实验研究发现电针对中枢 NMDA 受体尤其是 NR2B 亚基具有调控作用,初步揭示了电针镇痛又一潜在靶点,本文就 NR2B 亚基的结构、功能、参与慢性内脏痛的机制,以及近些年针灸治疗慢性内脏痛的机制研究进行概述。

关键词 NMDA 受体;NR2B;内脏痛;针灸

Effects of NR2B Subsets of NMDA Receptor in Acupuncture Treatment For Chronic Visceral Pain

Weng Zhijun¹, Wang Lidong¹, Ji Yajie^{1,2}, Tan Linying¹, Xie Hengru¹, Liu Huirong¹, Wu Huangnan¹

(1 Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai 200030, China; 2 Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

Abstract N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) has a variety of different subsets that are located differently on the central nerve. It involves in the transmission of signals in the body and regulates the excitability of neurons, such as mediating development of somatic and visceral pain. The NR2B subset of NMDAR is mostly common researched in its pain-related mechanism. Also, visceral pain is a common clinical symptom, which was induced by mechanical and chemical stimulation to the sensory nerve endings of the organs and chest and abdominal walls or local ischemia, smooth muscle spasm and retained metabolite. Electric acupuncture was proved to have significant effect in the treatment of visceral pain and studies found that electric acupuncture can regulate NMDA receptors, especially NR2B subset, revealing a potential analgesia target of electric acupuncture. This article analyzed the structure, function, and mechanism of NR2B subset and discussed its mechanism in relieving chronic visceral pain on the basis of the TCM (traditional Chinese medicine) researches in this field in recent years.

Key Words NMDA receptor; NR2B; Visceral pain; Acupuncture

中图分类号:R245.3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.06.048

疼痛的治疗属于医学领域中的难题,长期药物应用尚存在诸多弊端,传统中医针灸在镇痛方面疗效已得到临床证实,但尚缺乏足够细胞与分子生物学方面的证据。中枢 NMDAR 在疼痛的发生与维持方面发挥着重要作用,包括参与疼痛记忆和可塑性的产生,针灸镇痛机制研究中,NMDAR 的 NR2B 亚基的作用逐步得到揭示^[1-3],NR2B 选择性阻滞可能会为内脏痛治疗提供新的思路^[4]。

1 NR2B 亚基的结构

谷氨酸是介导痛觉信息传递的兴奋性神经递质

之一^[5],其受体分为离子型(iGluR)和代谢型谷氨酸受体(mGluR),2 大类。iGluR 主要分布在神经元的突触部位,当突触前释放的谷氨酸作用于突触后膜的 iGluR 时,可诱发神经元兴奋反应,这对神经元之间的信息传递、突触可塑性调节以及学习记忆的形成等过程具有重要的作用^[6-7]。根据 iGluR 对不同的激动剂的相对选择性及其氨基酸序列同源程度,可分为 AMPAR、KAR 和 NMDAR。NMDAR 是一种异聚体复合物,包括 NR1、NR2(A、B、C、D)和 NR3(A、B)亚基^[8]。NR2B 由胞内的 C 端、M1-M4 跨膜

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81202752);国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目资助(编号:2015CB554500);上海市卫计委项目资助(编号:20144Y0227)

通信作者:刘慧荣(1976.07—),女,博士,研究员,上海中医药大学博士研究生导师,上海市针灸经络研究所针灸免疫实验室主任,主要从事针灸治疗肠腑病症的临床与基础研究,E-mail:lh_r_tcm@139.com

区域和胞外的 N 端结构域 3 个部分组成。胞外 N2 端含糖苷化位点以及配体结合位点等结构。M1 和 M3 之间形成孔样,其近 M1 侧含有一个未完全跨膜的 M2 短螺旋片段。M2 端含有天冬酰胺的残基,对 Ca^{2+} 的通透性起着重要作用。NR2B 的谷氨酸配体结合结构域呈球囊形,分别由位于近氨基端的 SI 和位于 M3 和 M4 之间的 S2 组成^[9]。此外 NR1 和 NR2B 组成的 NMDA 受体通道具有高 Ca^{2+} 的选择通透性和温度敏感性等特点^[10]。NR2 亚基只有与 NR1 结合时才能形成有功能的 NMDA 受体,通常是由 2 个 NR1 亚单位和 2 个 NR2 亚单位构成的同源或异源聚体,甘氨酸和谷氨酸结合部位分别在 NR1 和 NR2 亚单位的类似区域^[11]。

2 NR2B 亚基的分布

NR2B 在中枢神经系统呈现选择性分布,尤其在中枢神经系统痛觉信息传递与调制相关通路(如脊髓和前脑),NR2 亚基在脊髓分布具有一定规律,NR2A 和 NR2D 多集中分布在脊髓全层,NR2C 的表达相对较少,以 NR2B 为表达数量最多、密度最高,主要局限分布在脊髓背角^[12],尤以脊髓背角的 I、II 层表达最为明显。利用胃蛋白酶消化抗原暴露技术发现,在此两层观察到 NR2B 的分布^[13]。有研究使用膜片钳技术记录突触电流,发现在脊髓胶状质层^[14]亦有 NR2B 的表达^[15]。NMDA 受体主要分布于神经细胞突触后膜,尤其在致密区(Postsynaptic Density, PSD),在 PSD 周围和非突出胞膜上也有分布,依次称为突触后、突触外 NMDAR。此外在胶质细胞^[16]上也有分布。NMDAR 组成和分布的复杂性可能是造成 NMDAR 功能的多样性的原因。大脑中 NR2B 的分布也具有选择性。NR2B 在皮质、海马、纹状体丘脑和嗅球等区域表达明显^[17]。Goebel 等^[18]发现 NR2B mRNA 在 CNS 分布高低顺序依次为:皮质、嗅球、海马、纹状体、上丘,而皮质、海马、纹状体和嗅球都位于前脑^[19]。RT-PCR 检测发现小脑浦肯野细胞、嗅皮层、视皮层和运动皮层的 NR1, NR2(A-D) 和 NR3(A-B) 的表达^[20]。

3 NR2B 亚基与内脏痛外周神经敏化

DRG 神经元含外周突、中枢突,外周突末梢将接受的直接伤害性刺激传递至中枢突末梢,引起脊髓背角浅层神经递质的释放来传递痛觉冲动,与此相关的递质包括谷氨酸、天冬氨酸、CGRP 和 SP 等。NR2B 集中表达在 DRG 细初级传入纤维,含这类亚基的 NMDA 受体可能对神经递质的释放有调节作用^[21]。IBS 大鼠腰骶 DRG 神经元将合成 NR2B 蛋

白传输至中枢端(脊髓背角 I 层的突触前膜),出现表达的升高,说明 NR2B 参与了内脏通外周传入敏化过程。结直肠机械性扩张刺激可以使新生鼠感觉传入神经可塑性受到影响,造成成年鼠的感觉神经传入过敏,NR2B 亚基在此病理过程的持续中起到重要作用。

4 NR2B 与内脏痛中枢神经敏化

内脏受到机械性牵拉、炎症反应、缺血、溃疡、痉挛、梗阻、肿瘤等刺激可导致内脏痛,特点是疼痛性质模糊,定位不明确,在临床上是一种极为普遍的症状,且往往伴有不愉快的情绪反应和防御反应。内脏痛机制相当复杂。在内脏高敏感(内脏痛)状态下,已有研究发现,伤害性和非伤害性刺激均能使机体表现出外周和中枢水平的敏化,其中的中枢敏化是被认为是内脏痛觉过敏和内脏高敏感性发生发展过程中最为关键的因素^[22-23],是目前研究的热点,越来越多的证据表明中枢 NMDAR 的参与是内脏痛觉过敏-中枢敏化的一个重要环节^[24-25]。

4.1 脊髓神经敏化 内脏将接收到的刺激信号经初级传入神经投射至胸腰段、腰骶段,NR2B 亚基在脊髓水平(以腰骶段为主)的伤害性信息传递、痛觉敏化产生和维持方面发挥重要作用^[26-28]。NMDAR 的拮抗剂不能改变未致敏大鼠的痛阈,说明 NMDAR 在内脏痛敏中起到某种特异性作用。在 IBS 模型大鼠胸腰段和腰骶段镜下观察到 NR2B 蛋白呈现高表达,且在大鼠早期生活状态中颇为明显^[29],表明 IBS 慢性内脏痛觉敏感可能与胸腰、腰骶水平的 NR2B 亚单位异常表达有关,进一步研究发现,脊髓水平 NR2B 亚基的磷酸化能进一步放大此种内脏痛敏的程度^[30],提示 NR2B 在慢性内脏痛的信息传递过程中可能起重要作用。传递至脊髓背角的持续性伤害性刺激促进谷氨酸释放增多,激活 NMDA 受体后导致钙离子内流,进一步激活蛋白激酶 C(PKC),再通过 PKC 使 NMDA 受体磷酸化,同时神经元的兴奋性可因一氧化氮而发生变化,向中枢进一步传递伤害性信息引起痛觉过敏^[31]。70% C 类纤维与 A δ 纤维的末梢有 NR2B 表达,说明突触前膜中的 NR2B 为主要亚型,且与中枢脊髓水平的痛觉传递有密切关系。脊髓鞘内注射 NMDA 受体的激动剂能够增强内脏刺激诱发的疼痛反应,并呈现剂量依赖性。NMDA 介导了结直肠机械性扩张刺激引发的神经元的放电增强,同时伴随强烈的后发放电^[32],在“躯体-内脏会聚神经元”可引起相应躯体外周感受野的扩大,NMDA 能易化脊髓水平对伤害性结直肠扩

张刺激的痛行为表现,并提高脊髓背角神经元的反应性,脊髓 NMDA 受体介导神经元对内脏伤害性传入的高兴奋性^[33-34]。由于慢性内脏痛发生发展受多种因素影响,其机制还有待于进一步深入研究。

4.2 脑神经敏化 NMDA 等递质在正常大鼠内脏感觉及躯体痛觉敏化中发挥作用^[35-36]。在中枢敏化中,NMDAR 的重要作用体现在 2 个方面:1) NMDA 受体激活多发生在对 C 纤维的反复刺激所致的 wind-up 现象;2) 中枢敏感化可被竞争性/非竞争性 NMDAR 拮抗剂抑制^[37]。多项研究发现,在长时程突触可塑性变化中有 NMDA 受体参与介导^[38-39],推断 NMDAR 在慢性内脏痛的中枢敏化形成中起到关键作用。NR2B 亚型主要分布于前脑,内脏高敏感幼鼠前扣带回皮质(ACC)在内脏疼痛调节通路中具有重要作用,实现的方式是通过上调 NMDA 受体的数量和活性^[40],ACC 区域有 NR2A 和 NR2B 的分布,NR2A、NR2B 亚基在前扣带回皮质区域介导的中枢性内脏痛敏反应中发挥调节作用^[41],且在增强伤害性信号传递的作用中呈正相关。突触前膜释放 Glu 等兴奋性神经递质后,结合 NMDAR 亚基 NR2A、NR2B,导致大量 Ca^{2+} 自胞外内流而触发 Ca^{2+} 依赖性酶反应过程是其可能的作用机制。持续兴奋性突触后电位导致了长时程增强效应,增强了伤害性信号的传递,同时 ACC 内磷酸化 CaMKII 与 NMDA 受体 NR2A/B 亚单位可以共同促进内脏痛觉过敏^[42]。

5 NMDA 受体在针灸治疗慢性内脏痛的作用

针灸疗法具有“简、便、验、廉”的优点,且不良反应少,在临床治疗中应用广泛。近来关于针灸镇痛的研究亦受到国内外的持续关注。电针能够明显抑制急性内脏痛和 IBS 大鼠在不同等级压力刺激下的腹壁撤回反射评分(Abdominal Withdrawal Reflex, AWR)以及腹直肌电(Rectus Abdominis Electromyogram, EMG)^[43]。针灸镇痛的同时,对于中枢 NMDA 受体尤其是 NR2B 亚基及其磷酸化的表达存在抑制效应。电针可能通过下调 NR2B 亚基的表达,干预中枢敏化的形成和维持,发挥一定的镇痛效果^[44]。在 NR2B 基因表达方面,针灸亦可通过对引起中枢敏化相关脊髓神经元 NR2B 亚单位 mRNA 表达的下调作用,发挥其调整大鼠痛觉信息调控机制的作用^[45]。NMDA 受体是对 Ca^{2+} 通透性最高的配体门控通道之一,其对 Ca^{2+} 的通透性是对 Na^{+} 和 K^{+} 通透性的 5 ~ 10 倍。体内 Ca^{2+} 的过度激活则会引起 Ca^{2+} 的过量内流,促进细胞内的痛觉信号转导及一

系列与疼痛有关的神经递质的释放。因此,针灸除了能够通过调节 NMDA 受体 NR2B 亚基在中枢的表达,是否能够通过改变 NR2B 亚基的电生理特性,调控其功能状态,来抑制疼痛信号的传递,值得进一步的探索研究。针灸治疗内脏痛具有良好的疗效^[46-48],但 NMDA 受体参与内脏痛觉信息的转导是复杂的病理过程,且针灸缓解内脏痛的作用机制亦较为复杂,有待进一步的研究。现有研究表明,针灸可能通过影响中枢 NMDA 受体尤其是 NR1 和 NR2B 亚基的表达,实现其缓解内脏痛的作用。这可能是针灸缓解内脏痛的一个潜在靶点^[49]。电针对慢性内脏痛敏 IBS 大鼠具有良好的治疗作用,其作用机制可能通过下调脑内 RVM 中 NMDAR-1 受体表达来发挥的^[50]。胃扩张疼痛大鼠脊髓背角中 NR-2B 阳性细胞数显著升高,对足三里穴给予不同刺激强度针刺后,缓解了胃扩张引发的大鼠应激反应^[51],针刺信号在脊髓背角水平抑制了 NR2B 的表达,还有研究发现,足三里穴区的初级感觉传入神经与胃的传入神经的节段存在部分重叠,足三里穴给予电针刺刺激后,能够翻转/拮抗胃部扩张出现的背角神经元放电^[52],因此足三里穴能通过减少胃肠伤害性刺激产生、并抑制疼痛递质的合成释放,最终减少了疼痛物质向中枢传递来发挥对胃扩张疼痛大鼠镇痛作用。

6 小结

NR2B 亚型在慢性内脏痛敏过程中扮演着较为重要的角色,但发挥作用的具体机制尚待进一步研究。一方面,针灸疗法对中枢 NMDA 受体的调控作用,体现在可通过降低 NR2B 受体在中枢的过度表达来实现。另一方面,针灸疗法是否能够通过改变 NR2B 亚基的电生理特性,调控其功能状态,来抑制疼痛信号的产生、传递和放大等,发挥其镇痛的效应机制,值得进一步的探索研究。同时,多种其他受体蛋白对 NR2B 亚基的交叉作用尚需更多深入研究证据的揭示。NMDA 受体 NR2B 亚基做为内脏痛发生机制中的一个重要方面,深入揭示并完善其在针灸治疗内脏痛的作用机制,以冀为应用针灸治疗内脏痛的推广,提供实验数据和理论依据,这可能是值得今后重点研究的方向。

参考文献

- [1] Choi JW, Kang SY, Choi JG, et al. Analgesic effect of electroacupuncture on paclitaxel-induced neuropathic pain via spinal opioidergic and adrenergic mechanisms in mice [J]. Am J Chin Med, 2015, 43 (1): 57-70.
- [2] Feng XM, Chen SP, Wang JY, et al. Effect of electroacupuncture inter-

- vention on expression of pain sensory and affection processing related corticotropin-releasing factor receptor mRNA, etc. in the amygdala in neuropathic pain and negative affection rats[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2014, 39(6):448-555.
- [3] Zhang Y, Zhang RX, Zhang M, et al. Electroacupuncture inhibition of hyperalgesia in an inflammatory pain rat model: involvement of distinct spinal serotonin and norepinephrine receptor subtypes[J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(2):245-252.
 - [4] Swartjes M, Morariu A, Niesters M, et al. Nonselective and NR2B-selective N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonists produce antinociception and long-term relief of allodynia in acute and neuropathic pain[J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(1):165-174.
 - [5] Liu Y, Abdel SO, Zhang L, et al. VGLUT2-dependent glutamate release from nociceptors is required to sense pain and suppress itch[J]. *Neuron*, 2010, 68(3):543-556.
 - [6] Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(6):383-400.
 - [7] Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, Escoto-Delgadillo M, et al. Receptor to glutamate NMDA-type: the functional diversity of the nr1 isoforms and pharmacological properties[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(38):6709-6719.
 - [8] Hassel B, Dingledine R. Glutamate. In: Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL, editors. *Basic neurochemistry, molecular, cellular, and medical aspects* [M]. 7th ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2006:267-290.
 - [9] Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, Escoto-Delgadillo M, et al. Structure and function of NMDA-type glutamate receptor subunits[J]. *Neurologia*, 2012, 27(5):301-310.
 - [10] Cais O, Sedlacek M, Horak M, et al. Temperature dependence of NR1/NR2B NMDA receptor channels[J]. *Neuroscience*, 2008, 151(2):428-438.
 - [11] Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, et al. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels[J]. *Physiol Res*, 2014, 63(1):S191-203.
 - [12] Boyce S, Wyatt A, Webb JK, et al. Selective NMDA NR2B antagonists induce antinociception without motor dysfunction: correlation with restricted localisation of NR2B subunit in dorsal horn[J]. *Neuropharmacology*, 1999, 38(5):611-623.
 - [13] Nagy GG, Watanabe M, Fukaya M, et al. Synaptic distribution of the NR1, NR2A and NR2B subunits of the N-methyl-d-aspartate receptor in the rat lumbar spinal cord revealed with an antigen-unmasking technique[J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(12):3301-3312.
 - [14] Salter MG, Fern R. NMDA receptors are expressed in developing oligodendrocyte processes and mediate injury[J]. *Nature*, 2005, 438(7071):1167-1171.
 - [15] Momiyama A. Distinct synaptic and extrasynaptic NMDA receptors identified in dorsal horn neurones of the adult rat spinal cord[J]. *J Physiol*, 2000, 523(3):621-628.
 - [16] Lalo U, Pankratov Y, Kirchhoff F, et al. NMDA receptors mediate neuron-to-glia signaling in mouse cortical astrocytes[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(10):2673-2683.
 - [17] Chen Y, Chen AQ, Luo XQ, et al. Hippocampal NR2B-containing NMDA receptors enhance long-term potentiation in rats with chronic visceral pain[J]. *Brain Res*, 2014, 1570:43-53.
 - [18] Goebel DJ, Poosch MS. NMDA receptor subunit gene expression in the rat brain: a quantitative analysis of endogenous mRNA levels of NR1Com, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D and NR3A[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1999, 69(2):164-170.
 - [19] Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2001, 11(3):327-335.
 - [20] Sun L, Shipley MT, Lidow MS. Expression of NR1, NR2A-D, and NR3 subunits of the NMDA receptor in the cerebral cortex and olfactory bulb of adult rat[J]. *Synapse*, 2000, 35(3):212-221.
 - [21] Ma QP, Hargreaves RJ. Localization of N-methyl-D-aspartate NR2B subunits on primary sensory neurons that give rise to small-caliber sciatic nerve fibers in rats[J]. *Neuroscience*, 2000, 101(3):699-707.
 - [22] Zhou Q, Price DD, Callam CS, et al. Effects of the N-methyl-D-aspartate receptor on temporal summation of second pain(wind-up) in irritable bowel syndrome[J]. *J Pain*, 2011, 12(2):297-303.
 - [23] 杨敏, 陈东风. 内脏高敏感性-中枢敏感化机制的研究进展[J]. *重庆医学*, 2009, 38(15):1958-1960.
 - [24] Lü N, Han M, Yang ZL, et al. Nociceptin/Orphanin FQ in PAG modulates the release of amino acids, serotonin and norepinephrine in the rostral ventromedial medulla and spinal cord in rats[J]. *Pain*, 2010, 148(3):414-425.
 - [25] Carozzi V, Marmioli P, Cavaletti G. Focus on the role of Glutamate in the pathology of the peripheral nervous system[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2008, 7(4):348-360.
 - [26] Narita M, Miyoshi K, Narita M, et al. Changes in function of NMDA receptor NR2B subunit in spinal cord of rats with neuropathy following chronic ethanol consumption[J]. *Life Sci*, 2007, 80(9):852-859.
 - [27] Tan PH, Yang LC, Shih HC, et al. Gene knockdown with intrathecal siRNA of NMDA receptor NR2B subunit reduces formalin-induced nociception in the rat[J]. *Gene Ther*, 2005, 12(1):59-66.
 - [28] Miranda A, Mickle A, Bruckert M, et al. NMDA receptor mediates chronic visceral pain induced by neonatal noxious somatic stimulation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 744:28-35.
 - [29] 林春, 林国威, 郑伟, 等. NMDA受体 NR2B 亚单位在慢性内脏痛觉敏化中的作用[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(8):1015-1018.
 - [30] Luo XQ, Cai QY, Chen Y, et al. Tyrosine phosphorylation of the NR2B subunit of the NMDA receptor in the spinal cord contributes to chronic visceral pain in rats[J]. *Brain Res*, 2014, 1542:167-75.
 - [31] 李静, 李丽, 赵磊, 等. N-甲酰-D-天门冬氨酸受体与疼痛[J]. *包头医学院学报*, 2009, 25(5):106-108.
 - [32] Kolhekar R, Meller ST, Gebhart GF. Characterization of the role of spinal N-methyl-D-aspartate receptors in thermal nociception in the rat[J]. *Neuroscience*, 1993, 57(2):385-395.
 - [33] Kolhekar R, Gebhart GF. NMDA and quisqualate modulation of visceral nociception in the rat[J]. *Brain Res*, 1994, 651(1-2):215-226.

- [34] Traub RJ, Zhai Q, Ji Y, et al. NMDA receptor antagonists attenuate noxious and nonnoxious colorectal distention-induced Fos expression in the spinal cord and the visceromotor reflex [J]. *Neuroscience*, 2002, 113(1):205-211.
- [35] 王永洪, 孙兰云, 张励才, 等. 内脏痛觉过敏及其中枢敏感受性 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2006, 27(4):246-248.
- [36] Wang DS, Tian Z, Guo YY, et al. Anxiolytic-like effects of translocator protein (TSPO) ligand ZBD-2 in an animal model of chronic pain [J]. *Mol Pain*, 2015, 11:16.
- [37] Gaunitz C, Schüttler A, Gillen C, et al. Formalin-induced changes of NMDA receptor subunit expression in the spinal cord of the rat [J]. *Amino Acids*, 2002, 23(1-3):177-182.
- [38] Zhuo M. Glutamate receptors and persistent pain: targeting forebrain NR2B subunits [J]. *Drug Discov Today*, 2002, 7(4):259-267.
- [39] Zhou L, Huang J, Gao J, et al. NMDA and AMPA receptors in the anterior cingulate cortex mediates visceral pain in visceral hypersensitivity rats [J]. *Cell Immunol*, 2014, 287(2):86-90.
- [40] Cao Z, Wu X, Chen S, et al. Anterior cingulate cortex modulates visceral pain as measured by visceromotor responses in visceroally hypersensitive rats [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(2):535-543.
- [41] Wu LJ, Xu H, Ren M, et al. Pharmacological isolation of postsynaptic currents mediated by NR2A- and NR2B-containing NMDA receptors in the anterior cingulate cortex [J]. *Mol Pain*, 2007, 3:11.
- [42] Li Y, Zhang X, Liu H, et al. Phosphorylated CaMKII post-synaptic binding to NR2B subunits in the anterior cingulate cortex mediates visceral pain in visceral hypersensitive rats [J]. *J Neurochem*, 2012, 121(4):662-671.
- [43] 李为民, 崔可密, 吴根诚. 电针对急性内脏痛大鼠腹部撤回反射和腹直肌肌电的影响 [J]. *中国临床康复*, 2004, 8(10):1899-1901.
- [44] 王公明, 田玉科, 戴体俊. NMDA 受体 2B 亚基: 一个潜在的镇痛治疗靶点 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2006, 27(5):309-312.
- [45] 马骋, 余黎, 闫丽萍. 电针对神经病理性疼痛模型大鼠脊髓腰段神经元离子型谷氨酸受体相关亚单位蛋白及其基因表达的影响 [J]. *针刺研究*, 2010, 35(6):403-408.
- [46] Park JW, Lee BH, Lee H. Moxibustion in the management of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13:247.
- [47] Tang XW. Acupuncture combined with large amount of moxibustion for 78 cases of chronic gastritis [J]. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2012, 32(10):907-908.
- [48] Huang Lechun, Li Junxiong. Clinical Study on the Treatment of Renal Colic by Body and Auricular Acupuncture [J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2011, 9(2):104-106.
- [49] 梁宜, 方剑乔, 房军帆, 等. 中枢 NMDA 受体在疼痛中的作用及电针的干预研究 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2012, 36(1):109-112.
- [50] 祁德波, 李为民. 电针对慢性内脏痛敏大鼠延髓头端腹内侧核 NMDA-R1 受体表达的影响 [J]. *上海针灸杂志*, 2011, 30(7):491-494.
- [51] 彭艳, 易受乡, 李振海, 等. 毫针不同刺激强度对胃扩张疼痛大鼠脊髓背角 NMDA 受体和 P 物质的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(13):1339-1345.
- [52] 张建梁, 晋志高, 逐波, 等. 脊髓背角神经元对胃扩张及电针“足三里”穴的反应 [J]. *针刺研究*, 2001, 26(4):268-273.

(2015-06-10 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 1113 页)

- [15] 李湘力, 林泳. 辨证施针对腹泻型肠易激综合征的疗效及血清 5-羟色胺的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2015, 32(2):259-262.
- [16] 裴丽霞, 孙建华, 夏晨, 等. 针灸治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证临床研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2012, 28(1):27-29.
- [17] 刘淑英. 调神健脾针刺法治疗腹泻型肠易激综合征的临床观察 [J]. *广西中医药*, 2014, 37(4):55-57.
- [18] 黄博, 任映, 崔德军, 等. 超声脉冲电导治疗仪治疗腹泻型肠易激综合征疗效观察 [J]. *临床医药实践*, 2015, 24(12):905-907.
- [19] 李红波, 程璐璐. 经皮穴位电刺激配合音乐疗法 (TEASMT) 治疗肠易激综合征疗效观察 [J]. *中医临床研究*, 2015, 7(34):33-35.
- [20] 李雪青, 穆世英, 陆昕, 等. 灵龟八法为主针刺治疗腹泻型肠易激综合征疗效观察 [J]. *上海针灸杂志*, 2015, 34(1):22-24.
- [21] 石志敏, 李雪青. 灵龟八法刺法对腹泻型肠易激综合征患者生活质量的影响 [J]. *上海针灸杂志*, 2014, 33(11):1024-1025.
- [22] 付勇, 章海凤, 熊俊, 等. 热敏灸治疗肠易激综合征不同灸量的临床疗效观察 [J]. *中国针灸*, 2014, 34(1):45-48.
- [23] 王鹏琴, 陈苏宁, 柳越冬, 等. 眼针治疗腹泻型肠易激综合征 60 例临床研究 [J]. *中医杂志*, 2011, 52(14):1203-1206.
- [24] 高峰. 三伏天隔姜灸加穴位贴敷治疗腹泻型肠易激综合征 32 例 [J]. *中国针灸*, 2014, 34(3):218.
- [25] 候二雷. 针刺调神组穴治疗便秘型肠易激综合征 (肝郁气滞型) 的临床疗效观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [26] 匡小霞, 吴小慧. 针药结合治疗腹泻型肠易激综合征 50 例 [J]. *湖南中医杂志*, 2015, 31(12):88-90.

(2016-03-24 收稿 责任编辑: 王明)