专题——针灸作用的基本原理与应用规律研究

基于免疫相关性疾病的艾灸镇痛与抗炎免疫研究

吴焕淦^{1,2} 翁志军^{1,2} 刘慧荣^{1,2} 张建斌³ 余曙光⁴ 常小荣⁵马晓芃^{1,2} 沈雪勇⁶ 王晓梅^{1,2} 吴璐一¹ 黄艳^{1,2}

(1 上海中医药大学针灸免疫效应重点研究室,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; 3 南京中医药大学,南京,210023; 4 成都中医药大学,成都,611137; 5 湖南中医药大学,长沙,410208; 6 上海中医药大学针灸推拿学院,上海,201203)

摘要 艾灸治疗痛症从古有之,抗炎免疫是现代针灸临床研究的热点。艾灸镇痛及其抗炎免疫作用已被中医针灸临床实践所证实,对其效应机制的研究多从温热刺激穴位(区)启动着手,研究发现皮肤穴位(区)中嘌呤受体(P2受体)和瞬时感受器电位香草酸受体(TRPV)在艾灸效应的启动环节发挥了重要作用,参与机体疼痛、炎性反应的发生和发展,这种调节效应发生在“神经-内分泌-免疫”网络的各个环节,对诸多介导的疼痛的镇痛/致痛因子、炎性细胞因子具有调节作用,“艾灸嘌呤”这一概念可以概括目前研究发现的艾灸镇痛与抗炎效应,实验研究已发现艾灸能够对腹痛大鼠脊髓背角广动力神经元的异常兴奋性具有调节作用;临床中通过脑功能成像(fMRI)技术研究发现,艾灸和针刺在调控缓解期CD腹痛患者异常的脑灰质密度以及静息状态下异常的脑功能活动方面,镇痛效应的发挥存在着“共同响应脑区”和“差异响应脑区”;温热刺激能够在丘脑内侧和腹内侧核绕开对低阈值的下行易化系统的激活而实现对高阈值激活的下行抑制系统选择性激活,这种艾灸的内源性的调节作用可能在CD痛觉及炎性反应的治疗中发挥了重要的作用,今后将围绕“艾灸嘌呤”这一机制方向来展开更为深入的艾灸镇痛与抗炎研究。艾灸抗炎免疫研究发现,艾灸能通过HPA轴提高肾上腺皮质激素的水平调节炎性细胞因子的合成,艾灸镇痛与抗炎免疫效应大多数情况下是同时存在,艾灸通过外周穴位(区)和中枢响应,激活抗炎通路,调节免疫应答,在实现抗炎作用的同时实现了镇痛效应。文章围绕“穴位(区)启动-中枢响应-靶器官效应”对艾灸镇痛与抗炎免疫机制进行回顾研究。

关键词 艾灸;抗炎免疫与镇痛;皮肤启动;中枢响应;靶器官调节

Analgesic and Anti-inflammatory Effects of Moxibustion on Immune-related Disease

Wu Huang^{1,2}, Weng Zhijun^{1,2}, Liu Huirong^{1,2}, Zhang Jianbin³, Yu Shuguang⁴, Chang Xiaorong⁵,
Ma Xiaopeng^{1,2}, Shen Xueyong⁶, Wang Xiaomei^{1,2}, Wu Luyi¹, Huang Yan^{1,2}

(1 Key Laboratory of Acupuncture-Moxibustion and Immunological Effects, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2 Yueyang clinical medical college, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 3 Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 4 Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China; 5 Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 6 Acupuncture and Tuina College, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract Pain treatment with moxibustion has been used since ancient times. And anti-inflammation and immunity is a modern clinical research spot in acupuncture and moxibustion. Analgesic and anti-inflammatory effects of moxibustion have been improved by clinical practice. Research on its mechanism mostly focuses on warm-stimulated acupoints(area). It has been found that purinoceptor (P2 receptor) in skin acupoints(area) and transient receptor potential vanilloid (TRPV) play important roles in the start-up procedure of moxibustion effect. They take effect in the occurrence and developing process of body pain and inflammation. This kind of regulating effect happens in each link of neuro-endocrine-immune network, which influences many analgesia/pain factor as well as inflammatory cytokines. The concept of moxibustion purine contains the analgesic and anti-inflammatory effects of moxibustion found by research. It has been proved that moxibustion has regulating effects on abnormal excitability of wide dynamic range neurons in spinal dorsal horn of rats with abdominal pain. Clinical research with fMRI has found that the regulating activities of moxibustion and acupuncture happen in both common and different brain areas, when they are regulating abnormal cerebral gray matter density and resting state brain activity of Crone's disease patients during relieving period. Warm stimulation of moxibustion selectively activates high-threshold-activated descending inhibitory system without activating low-threshold descending facilitatory

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目(编号:2009CB522900;2015CB554501);国家自然科学基金项目(编号:81303033;81674074);上海市重点学科资助项目(编号:S30304-A3)

通信作者:吴焕淦(1956—),男,博士,上海中医药大学首席教授,博士研究生导师,研究方向:针灸作用的基本原理与应用规律研究

system in the medial thalamus and the ventromedial nucleus. This endogenous regulating effects of moxibustion can play an important role in the treatment of pain and inflammation. Further research, focusing on moxibustion purine, will explain the mechanism of analgesic and anti-inflammatory effects of moxibustion. Research of moxibustion anti-inflammation have found that it regulates the synthesis of inflammatory cytokines by increasing the level of adrenergic cortical hormone (ACH) on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis). In most situations, analgesic and anti-inflammatory effects of moxibustion occur at the same time. Moxibustion stimulates peripheral acupoints (area) and central nerves, regulate immune response and manage pain as well. This study is to give a review of research on mechanism of analgesic and anti-inflammatory effects of moxibustion, focusing on peripheral acupoint (area) startup-central nerve system response-target organ effect.

Key Words Moxibustion; Analgesia and anti-inflammation; Peripheral startup; Central nerves system response; Target organ regulation

中图分类号:R245.81 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.001

针刺具有镇痛和抗炎效应已得到学术界的公认^[1],极大促进了针刺在临床中的应用和推广,在生命科学中亦具有重要的意义。灸法作为中医学独具特色的疗法之一,临床应用于痛证的治疗已有数千年的历史。《灵枢·官能》就有“针所不为,灸之所宜”的记载,明代医家李梴在其著作《医学入门》中更明确提出“凡病药之不及,针之不到,必须灸之”,这些均足以说明灸法有其独特的治疗特色与功效,艾灸疗法的临床应用范围逐步扩展到了内外妇儿皮肤等各科^[2]。在中医理论的指导下,中医针灸在针刺镇痛和针刺麻醉方面积累了丰富的临床和实验资料。灸法作为中医针灸学的重要组成部分,具有温通经络、消瘀散结、扶阳固脱、调和气血等作用,艾灸对急、慢性气血不通状态具有良好的温通效应。近年来,艾灸镇痛与抗炎免疫的优势已逐步凸显,深入研究艾灸镇痛和抗炎效应已成为医学界亟待解决的课题之一。目前,国内外开展灸法作用机制研究主要集中在免疫系统、运动系统、消化系统、神经系统疾病、抗感染、抗肿瘤等方面^[3]。

病理性疼痛按其起因分为“炎症性疼痛”(Inflammatory Pain)、“神经病理性疼痛”(Neuropathic Pain)和“功能性痛”(Functional Pain)^[4],在躯体和内脏均可产生,由于在病灶恢复后疼痛仍然存在,病程长达数月至数年不等,故又称为慢性痛;灸法临床治疗痛症疾病的种类广泛,多应用于具有病理性疼痛的疾病。常见动物实验模型有炎症性疼痛(弗氏完全佐剂诱导的类风湿关节炎)、神经病理性疼痛(坐骨神经结扎)、功能性痛(肠易激综合征内脏痛)^[5];灸法在内脏痛的治疗上,如对肠易激综合征、克罗恩病等疾病的腹痛症状有着独特的作用疗效^[6-9]。随着疼痛科提升至临床一级学科,艾灸疗法的临床应用范围将进一步扩大,使艾灸疗效通过大规模循证医学方法得到论证,艾灸镇痛与抗炎免疫

机制也亟需用现代科学方法来阐明。艾灸抗炎免疫效应能够协同镇痛效应的发挥,艾灸抗炎效应研究涉及疾病种类繁多,我们在本文主要针对炎症性肠病(溃疡性结肠炎和克罗恩病)及艾灸镇痛效应,围绕“穴位(区)启动-中枢响应-靶器官效应”网络对艾灸镇痛与抗炎免疫机制研究情况的进行回顾与分析。

1 艾灸镇痛、抗炎免疫的穴位(区)启动

灸法作用于体表穴位,将物理信息转化为生物信息,引起穴位局部的感受器兴奋、细胞功能变化以及各种活性物质的释放,使艾灸信息得以启动并级联扩大,进而发挥整体调节作用。艾灸的镇痛、抗炎免疫效应的发挥可能与局部温热效应^[4,10-11]、红外辐射效应^[12-13]及中枢整合与调制^[14]等因素有着密切关系。

1.1 艾灸局部温热、红外辐射效应

艾灸镇痛、抗炎免疫效应的发挥主要依赖热、光、烟等因素^[15],目前研究较多的是艾灸的热效应,已知温热刺激可以引起局部微循环血量的增加,并且可以改善血流速度、血流形态、血管管径^[16]、促进机体一氧化氮的释放,对于疼痛具有良好的缓解作用^[10,17]。另外,温热刺激还可延伸胶原纤维,增加血流量和代谢率,从而影响神经传导速度,缓解炎症反应,从而起到镇痛的效果^[12],在不同艾灸温度产生的镇痛效应差异的观察中发现,45℃灸温对于福尔马林急性痛模型镇痛效果均优于35℃^[18],可见艾灸的温热特性在发挥镇痛和抗炎效应中的重要性。

温热刺激是艾灸疗法的明显特征,有研究认为,在艾灸引起组织温度变化的过程中,实质是一个热量转移的过程,通过热力学模型来分析传统灸法,发现灸法热量的主要传递形式为热传导和辐射换热^[19]。艾灸时不仅有远红外线辐射,也有近红外线辐射^[12],现代研究证实艾灸是以红外为主的热辐射

刺激^[20],艾灸红外辐射为机体细胞活动提供了必要的能量;红外激光灸模拟了艾灸过程中的红外辐射这一物理特性,实验证实,艾灸的红外辐射作用对癌症疲劳患者的炎性反应具有缓解作用^[21]。艾灸在燃烧的过程中辐射出的近红外线可以激发人体穴位内生物大分子的氢键,产生受激相干谐振吸收效应,然后通过神经-体液系统传递人体细胞所需的能量^[22]。红外线还可以通过促进局部渗出物的吸收、减轻对组织的压迫刺激,来达到抗炎和缓解疼痛的作用^[12]。

1.2 艾灸穴位启动相关蛋白研究

1.2.1 嘌呤受体(P2X) 已知嘌呤受体中亚型P2X3在外周温热刺激感知中起重要作用^[23],基因敲除或特异性阻断P2X3受体亚型能抑制机体的痛觉敏感和炎性反应水平^[24-25],机体多种类型细胞会释放ATP,如参与痛觉和炎性反应的肥大细胞、角质细胞、上皮细胞和神经胶质细胞等等,嘌呤受体介导艾灸镇痛和抗炎免疫效应机制,是近些年揭示灸法作用原理的另一重要角度。温热刺激可能促进了局部P2X3表达的增多从而与ATP结合促进其代谢,从而实现镇痛效应^[25]。从ATP相关受体研究入手可能揭示艾灸局部作用机制。在艾灸治疗中,温热刺激使皮肤产生物理形变,从而皮肤角质细胞释ATP与位于皮肤的感觉神经末梢特异性受体(P2X3和P2X2/3)结合,嘌呤信号由背根神经节向脊髓传递,随后通过中间神经元通路到达脑干^[26]。灸法效应的穴位局部启动机制中,对外周嘌呤受体参与艾灸镇痛的研究发现,足三里穴位局部的ATP参与了艾灸对完全弗氏佐剂诱导炎性疼痛的镇痛与抗炎过程,当抑制穴位局部ATP降解能够增强艾灸的镇痛和抗炎效应,反之促进穴位局部ATP降解弱化这一效应,艾灸的镇痛效应最佳时间范围在30~60min内^[26],艾灸的这种效应机制与穴位腺苷介导针灸镇痛的类似^[27-28],属于艾灸和针刺镇痛效应在体表穴位的共同分子生物学基础,只是在效应发挥和维持的时间略有差异^[29],深入观察中枢脊髓背角P2X3受体与P物质在艾灸治疗炎性痛过程中两者的相互作用发现,在低位中枢痛觉的传递中就体现出了艾灸镇痛效应,推测在艾灸治疗炎性反应疼痛过程中,P2X3受体抑制了P物质调节的兴奋性突触传递,共同参与了伤害性信息从外周到脊髓的信息传递^[30]。初级传入神经元水平对艾灸镇痛效应研究发现,脊神经节中与伤害性刺激密切相关的星形胶质细胞和P2X7受体,共同参与了艾灸对内脏痛觉的调制过

程^[31]。

1.2.2 瞬时感受器电位通道 温热刺激是艾灸发挥效应的重要始动因素,瞬时感受器电位香草酸受体亚型1(TRPV1)可以被各种外因或内因性的物化刺激所激发,如辣椒素、温度(>43℃),TRPV1与疼痛的关系尤为密切^[32],参与了痛觉的传递、整合和调制的每个环节,是近年来国内外疼痛研究领域的重要分子靶点之一。艾灸(43℃及46℃)对于TRPV1敲除小鼠后仍然发挥了镇痛效应,但是效果弱于野生型小鼠,说明TRPV1确实参与了艾灸镇痛过程,而且在TRPV1受体的缺失的情况下艾灸仍然具有镇痛效应,说明可能存在其他热敏感分子参与了艾灸镇痛^[33],在病理状态下,45℃艾灸对佐剂性关节炎大鼠镇痛效应明显优于38℃艾灸,同时穴位局部应用辣椒素后可以提高38℃艾灸的镇痛效应,进一步说明TRPV1是参与艾灸镇痛的一个重要分子。TRPV家族各受体亚型的激活范围各异,当灸温达到TRPV1的激活阈值(>43℃)时,艾灸的疗效明显优于艾灸激活TRPV3的温度(>33℃),但是灸温并非越高越好,当灸温达到TRPV2的激活阈值(>52℃)时,艾灸的疗效并没有得到进一步的提高,说明影响艾灸疗效的不同灸温主要处于TRPV1与TRPV3的激活范围之间,45℃灸温的镇痛效果更佳^[18],说明不同灸温是影响艾灸镇痛效应的一个重要因素。

IBS内脏痛敏大鼠天枢穴局部存在TRPV1及TRPV2基因和蛋白的高表达,艾灸能够有效下调这种异常表达^[34]。高于43℃艾灸激活穴位TRPV1,引起细胞膜上阳离子(尤其是Na²⁺和Ca²⁺)通道开放,神经末梢伤害性感受器将艾灸刺激信息传至中枢,发挥艾灸镇痛效应^[35]。经穴局部存在Ca²⁺富集现象^[36],艾灸作用于经穴发挥防治疾病的功效,势必会影响到Ca²⁺变化。在IBS内脏高敏感的形成过程中,Ca²⁺可能发挥着重要作用,Ca²⁺在体内发生转移,体表穴位的Ca²⁺减少,而肠道内可能存在Ca²⁺的富集现象^[37],应用钙离子拮抗剂(匹维溴铵)治疗IBS有效可以佐证这一点,通过抑制Ca²⁺内流引起的肥大细胞脱颗粒过程,使结肠肥大细胞释放的生物递质减少,从而改善了IBS患者腹痛、腹部不适的症状。灸法作用于天枢穴后,能够引起穴位Ca²⁺的重新分布。随灸的温度的升高,MC内的Ca²⁺浓度也有相应的升高。说明灸法能使穴位肥大细胞内Ca²⁺浓度升高^[34],而肠道内的Ca²⁺浓度可能就会降低,同样起到改善IBS内脏痛的作用。

穴位局部应用辣椒素后再应用 45 °C 艾灸,除了镇痛效果明显之外,艾灸的抗炎效应也被大大提高了,艾灸能够使大鼠血清的炎性反应因子 IL-1 β 、TNF- α ^[38]明显降低,还能有效改善炎性反应局部的炎性细胞浸润。温和灸状态下,穴位局部最高皮温可达(46.28 $\pm$ 2.12) °C,在生理、病理不同状态下,动物“足三里”穴位局部基因对于艾灸刺激应答发生改变,引起部分瞬时感受器电位(TRP)通道的激活,并且后施灸穴位局部皮肤中与皮肤免疫密切相关的蛋白(如 MhC-II、IL-12、CD80、波形蛋白或瘦素受体等)表达明显增多^[39],与炎性反应密切相关的骨髓细胞的 TRPV1 表达发生变化^[40],说明温热刺激过后穴位局部和全身的免疫机制均发生了变化,但艾灸是通过激活神经源性 TRPV1 受体还是非神经源性 TRPV1 受体发挥镇痛和抗炎机制尚不明确。

2 艾灸镇痛效应的中枢响应

针灸镇痛与抗炎效应是伴随着神经通路信号整合及神经可塑性变化而发挥的,针灸信号在通过 A β 、A δ 及 C 类神经纤维等传入,在脊髓水平、脑干水平、丘脑水平及大脑皮质均有信号整合^[14]。灸法主要在疼痛信号的外周传入、脊髓内传导及中枢的整合(包括内源性痛觉调制系统)的各个水平实现镇痛效应。温热刺激主要通过 C 类纤维传导,而针刺主要通过 A δ 类传导,与机体的疼痛信号在脊髓中枢发生汇聚,激活“神经-内分泌-免疫”这一复杂网络来发挥效应,如足三里(ST36)通过迷走神经可以促进胃肠运动、刺激腹部天枢(ST25)可以通过交感神经抑制胃肠运动^[41]。体表初级感觉神经末梢在针灸效应的发挥上,虽不是镇痛和抗炎免疫效应发挥的唯一载体,但也有非常重要的作用,这些关系在电针镇痛的研究中已经得到逐渐揭示,近些年关于艾灸抗炎的中枢机制的阐述不及镇痛效应全面,艾灸镇痛效应研究主要涉及以下几个方面。

2.1 脊髓响应机制 中枢神经系统不同部位在热刺激的镇痛效应中的作用,有研究者应用电生理技术针对脊髓水平的背角会聚神经元、延髓背侧网状核做了探索,体表的热灸与直结肠的伤害性传入信号在脊髓水平的背角会聚,体表给予热灸刺激能够抑制内脏伤害性反应,但这种镇痛效应的发挥依赖体表刺激温度在 46 ~ 48 °C 范围内,刺激面积直径在 2 ~ 3 cm 范围,而且在脊髓背角水平抑制效应优于延髓水平,这表明中枢神经系统不同水平在热灸的镇痛效应中作用不同^[42]。此外,当艾灸温度达到一定程度时,可激活 C 类传入神经纤维,在脊髓通过

突触前及突触后机制、减少脊髓背角中 c-Fos 免疫反应神经元是数量^[43]等抑制疼痛信号的传递,从而产生镇痛效应,其中突触前抑制主要由 P 物质参与,突触后抑制主要由生长抑素参与^[44-45]。内脏伤害性信号传入可易化相应节段的体表部位的传入反应,引起相应体表穴区热敏化,这个发现为中医理论中经脉脏腑相关的认识提供了科学证据。

2.2 脑区响应机制 我们的研究发现,隔药灸和电针疗法对 CD 患者腹痛症状能够起到较好的改善作用,同时能够降低患者血清和结肠组织中各项炎性细胞因子的含量,神经影像学中的 fMRI 技术促进了艾灸镇痛和抗炎免疫效应机制的深入研究,通过功能性磁共振成像发现,艾灸和电针能够调控缓解期 CD 患者异常的脑灰质密度以及静息状态下异常的脑功能活动,两者有其作用的“共同响应脑区”和“差异响应脑区”^[46-47],对全脑的整体调控(左侧 MCC、上颞极、右侧中央前回、中央后回、SMA 和额中回)是隔药灸和电针疗法治疗缓解期 CD 患者中枢响应特征的“共性”。以边缘系统为主的全脑调控(双侧丘脑、左侧海马回、右侧脑岛和 ACC)是电针疗法治疗缓解期 CD 患者的中枢响应特征的“个性”,以额皮质为主的全脑调控(左侧额下回岛盖部、额上回内侧)是隔药灸疗法治疗缓解期 CD 患者的中枢响应特征的“个性”。

2.3 内源性痛觉调制系统响应机制 内源性痛觉调制系统在痛觉调制方面发挥着重要而复杂的作用,内源性痛觉调制系统中的下行易化的激活阈值要低于对下行抑制的激活的阈值,这对选择性激活下行抑制这种途径的镇痛疗法提出了巨大的挑战,研究发现,类似传统艾灸的温热刺激能够在丘脑内侧和腹内侧核绕开对低阈值的下行易化系统的激活而实现对高阈值激活的下行抑制系统优先激活,这种艾灸的内源性的调节作用在痛觉及炎症反应的治疗中发挥了重要的作用^[48],这种对痛觉调制系统的选择性的激活方式较电针更容易实现。

2.4 镇痛/致痛因子 痛觉敏感的发生机制非常复杂,既可发生在外周,又可存在于各级中枢神经系统。近年的研究发现,外周和中枢敏化是痛觉敏感发生发展过程中的关键性因素。研究提示,通过外周体表艾灸刺激可以抑制中枢敏化,有效发挥缓解痛觉敏感的作用,介导艾灸镇痛效应的镇痛/致痛因子主要如下几类。

2.4.1 阿片肽 艾灸提高慢性内脏痛敏大鼠痛阈,内源性阿片肽发挥了重要作用,艾灸能够增加内脏

痛大鼠脊髓相应节段的内源性阿片肽(强啡肽、内啡肽、脑啡肽)含量,从而发挥镇痛效应^[49],这种镇痛效应能被 κ 受体拮抗剂部分翻转,能被鞘内给予强啡肽 A1-17 进一步加强^[50]。IBS 内脏痛大鼠脊髓节段前强啡肽原 mRNA (PPD mRNA)、强啡肽、 κ 受体 mRNA 表达高于正常大鼠,经艾灸治疗大鼠的表达进一步增加^[51-52],说明艾灸干预可能通过激活脊髓水平强啡肽系统实现缓解慢性内脏痛的镇痛效应。同时艾灸对 IBS 内脏痛大鼠脊髓中的脑啡肽也起到同样的作用趋势^[51]。艾灸通过刺激上巨虚、天枢穴部位的穴位感受器,艾灸信号向各级中枢传递,与结肠伤害性信号投射到相邻或相同的脊髓节段(L₆-S₁ 脊髓节段),一部分艾灸信号使脊髓内发生节段抑制,从而影响痛觉信号进一步向上传递,在这个过程中有多种内源性阿片肽如脑啡肽、强啡肽、内啡肽^[49]参与其中。推断是一部分艾灸信号沿着脊髓外侧索上行,激活了以 PAG 为核心的内源性痛觉调节系统的下行抑制系统,作用于脊髓背角。脊髓节段性抑制与髓上中枢的下行抑制综合作用,激活了脊髓水平强啡肽系统,通过突触前机制和突出后机制实现艾灸中枢镇痛效应。

2.4.2 促肾上腺皮质激素释放激素 肠道刺激或精神心理的应激都可激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴,下丘脑中位于室旁核和杏仁核的神经元细胞通过节律性分泌 CRF,控制整个系统的节律。在伤害性刺激下,应激促使外周与中枢 CRF 的大量表达,其分别与 CRFR1 和 CRFR2 结合,CRF-CRFR1 信号途径的持续激活导致内脏痛敏,CRF-CRFR2 信号途径的激活缓解内脏痛敏。在 IBS 样慢性内脏痛敏过程中,CRF-CRFR1 信号途径占优势。在外周结肠、脊髓和下丘脑水平,艾灸均能够下调 CRF、CRFR1 蛋白及基因的表达,上调 CRFR2 蛋白及基因^[48,53],调节中枢镇痛因子 CRF 达到恢复下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴系统节律的平衡,缓解内脏痛的目的。因下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴功能发挥具有一定的节律性,可根据 HPA 轴的节律来因时施灸,可能顺应中医理论中整体观,可以对灸法镇痛作用进行昼夜节律性分析,对探索最佳灸时提供证据。

2.4.3 兴奋性氨基酸 NR2B 亚基在脊髓水平伤害性信息传递以及痛觉过敏的产生和维持中发挥十分重要的作用^[54-55]。当持续性伤害性刺激信号传至脊髓背角时,导致兴奋性氨基酸(主要为谷氨酸)释放增多,谷氨酸可与 NMDA 受体结合,激活离子通道,

引起 Ca²⁺ 内流,与 PKC 调节区结合后,启动催化区进而激活蛋白激酶 C (PKC)^[56]。激活的 PKC 可磷酸化多种受体蛋白和离子通道(包括 NMDA 受体在内),改变脊髓神经元的兴奋性,使其长时间维持兴奋状态,引起中枢敏感化^[57]。阻滞脊髓 NR1、NR2B 和 PKC ϵ 信号,可能成为未来防止或抑制内脏痛形成的中枢敏感化过程的一个重要途径,通过观察 IBS 内脏痛敏大鼠脊髓 NR1、NR2B 和 PKC ϵ 的变化情况,比较艾灸与鞘内注射选择性 NR1/NR2B 组成的 NMDA 受体通道拮抗剂 Ro 25-6981 对 IBS 内脏痛敏大鼠脊髓 NR1、NR2B 和 PKC ϵ 的调控效应,实验结果发现^[58],IBS 内脏痛敏大鼠脊髓背角 NR1、NR2B 和 PKC ϵ 表达异常增高,艾灸天枢、上巨虚穴可能通过调节 NMDA 受体通路来减弱内脏痛敏信号的转导,抑制中枢敏化的形成,可能是艾灸调节内脏痛敏状态的重要中枢机制之一。

3 艾灸抗炎免疫与“神经-内分泌-免疫”网络

艾灸镇痛效应的发挥往往伴随着抗炎效应的存在,例如在炎性痛的艾灸治疗过程中,艾灸可以通过调节损伤局部、免疫细胞如 T 细胞亚群、吞噬细胞、自然杀伤细胞及 T、B 淋巴细胞、红细胞等,免疫分子如免疫球蛋白、细胞因子等多个角度来调节炎症反应水平趋于正常状态,进而发挥了镇痛效应。如艾多通过调控炎症反应局部所产生的致痛因子如 PGE₂、HA、5-HT、NE 减少,镇痛物质(β -EP、LEK)增加而实现镇痛的效应^[13]。目前研究发现,艾灸抗炎效应涉及“神经-内分泌-免疫”网络,如:胆碱能抗炎通路、HPA 轴等。

3.1 胆碱能抗炎通路 胆碱能抗炎通路的激活可以有效地抑制多种促炎因子的释放,对全身和局部炎症反应都具有明显的抑制作用,体表穴位(区)兴奋胆碱能抗炎通路发挥抗炎效应在电针抗炎治疗炎症反应性疾病中已有诸多报道^[59-60]但关于艾灸抗炎的报道不多,采用实验性大鼠类风湿性关节炎模型动物实验证实,艾灸发挥抗炎的同时也具有很好的镇痛作用,切断迷走神经能够显著降低艾灸的抗炎作用,艾灸治疗 RA 过程中抗炎效应发挥是通过抑制 IKK/ κ B/NF- κ B 信号转导通路活化,减少 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 HMGB1 等细胞因子的表达和生成有关,胆碱能抗炎通路在艾灸抗炎机制中发挥重要作用^[61-62]。

3.2 HPA 轴 下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)的调节控制糖皮质激素的分泌,艾灸足三里能明显抑制实验性 RA 大鼠炎症反应水平,可以调控 CRH、

ACTH、GC 的异常,这种作用在腹腔注射糖皮质激素受体(GR)激动剂后消失,说明 GR 在艾灸的抗炎作用及其对 HPAA 功能的调整中具有重要的地位和作用。艾灸对于神经性疼痛及炎性痛均有良好的镇痛效果,通过提高肾上腺皮质激素的水平调节实验性 RA 大鼠滑膜细胞分泌功能,艾灸能明显抑制炎性细胞因子 IL-1、IL-6 及 TNF- α 的生成^[63],但摘除肾上腺后,艾灸抗炎效应被逆转,说明 HPA 的完整性对艾灸控制炎性反应起了关键作用。艾灸还可显著改善关节局部微循环及局部超微结构,能良性调控 RA 滑膜细胞的分泌功能,如降低滑膜 JAK1、STAT3 蛋白表达和磷酸化程度^[64];艾灸能调节免疫细胞及靶器官细胞信号转导途径,实现对细胞因子、炎性递质的调控,直接抑制血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-15、IL-17、TNF- α 、VEGF、MCP-1 等促炎性反应因子的释放^[65-66],而且艾灸这种抗炎免疫效应的发挥有赖于温度,45℃ 艾灸温度可以明显降低大鼠血清中的 IL-1 β 、TNF- α 含量,并且可以减轻造模局部炎性细胞浸润,抗炎效果明显优于 38℃ 艾灸治疗组^[38]。

4 艾灸对靶器官的镇痛、抗炎免疫效应

灸法临床适应病谱颇为广泛,涉及镇痛和抗炎效应机制的研究方向较多,本文主要以灸法治疗功能性肠病(肠易激综合征)和炎症性肠病(溃疡性结肠炎、克罗恩病)、桥本甲状腺炎为例,对艾灸镇痛和抗炎效应机制进行概述。

4.1 艾灸对 IBS 内脏痛的镇痛效应 IBS 以慢性反复发作的腹痛为特征,灸法在内脏痛的治疗上有独特的作用疗效^[6,67],内脏痛传导通路敏感性增加,致使一系列胃肠疾病产生临床症状,具体发挥调控作用的物质基础则是各种胃肠激素和神经递质。根据艾灸镇痛效应所在部位的不同,将灸法对 IBS 内脏痛镇痛机制分为:外周艾灸镇痛机制和中枢艾灸镇痛机制。脑-肠交互作用在大多数疼痛相关的功能性胃肠病中(尤其是 IBS)发挥了重要的作用^[68-70],源自胃肠道的信号通过内脏传入通路传入大脑,这些传入通路主要分为:副交感神经传入通路和交感神经传入通路^[67,69],副交感神经传入通路沿着迷走神经上行,止于孤束核,孤束核将信号传递至各种皮质边缘结构^[68],交感神经传入通路在背根神经节汇聚,与脊髓背角 I 层的次级感觉神经元相连,内脏传入信号沿脊髓丘脑束上行,将刺激信号转导至丘脑,再将信号传递至脑岛、扣带回和其他的疼痛矩阵。以往病理机制研究多集中在胃肠道局部病变,如肠

嗜铬细胞和肥大细胞的活化、肠壁内脑肠肽及其受体的表达异常等,在灸法对 IBS 内脏痛镇痛外周机制研究中,主要以外周细胞分子的研究为主。

4.1.1 肥大细胞 肥大细胞是针刺刺激应答反应的放大装置^[70],为肥大细胞放大刺激效应信息提供了生理学依据。艾灸可激活穴位处富集的肥大细胞,促使肥大细胞脱颗粒并产生生物活性物质,增加毛细血管的渗透力,进而加快组织液的流动进一步激活肥大细胞,并且使肥大细胞分泌产物随组织液的流动传到更远处,激活沿经脉线分布的肥大细胞和神经细胞,将艾灸对穴位产生的刺激信息沿经脉传导下去^[71-72]。有研究报道,IBS 内脏痛大鼠的“天枢”穴区皮肤存在肥大细胞数量的增多,且具有明显的脱颗粒现象,艾灸可以增加穴区组织肥大细胞的数量、分布以及细胞的脱颗粒^[71],来起到治疗 IBS 内脏痛的作用。并且肥大细胞的脱颗粒现象在一定范围内随艾灸温度的升高而更加明显^[73],同时艾灸可以显著降低 IBS 模型大鼠结肠组织中肥大细胞的数量^[74]。

4.1.2 5-HT 艾灸治疗 IBS 内脏痛临床研究发现,肠易激综合征患者的 5-HT 在结肠黏膜显著增加的表达,艾灸调节了 IBS 患者结肠黏膜 5-HT 的变化,即艾灸能够改善 IBS 症状和下调 5-HT^[75]水平,也可以下调 IBS 患者血浆中 5-HT 的浓度^[76]的,艾灸通过降低结肠黏膜和血浆中 5-HT,降低了肠神经系统敏感性,改善了 IBS 患者异常改变的胃肠道动力、内分泌功能和内脏高敏感性^[77]。在动物实验研究中也证明了这一点,艾灸能够通过调节结肠的 5-HT 通路来实现降低 IBS 大鼠的内脏痛的程度^[78-79],与电针治疗本病的作用机制相同^[80-81],从外周穴区与结肠组织都有肥大细胞参与介导,可以推断肥大细胞及其释放的 5-HT 介导了 IBS 内脏痛的外周艾灸镇痛机制。

4.1.3 激动素原蛋白 1 PK1 是新发现的内源性胃肠动力调节器,从而介导 IBS 内脏高敏感疼痛信号传递^[82],灸法可调节慢性内脏高敏感大鼠结肠 PK1/PKR1 的表达^[83]。在外周机制中,激动素原蛋白 1 及其受体的参与了灸法对 IBS 内脏痛镇痛效应在结肠已得到证实^[83],进一步的中枢机制研究发现,艾灸天枢穴(ST25)也能够降低 IBS 内脏痛大鼠脊髓中 PK1 及 PKR1 的表达^[84],抑制了 IBS 内脏高敏感疼痛信号向脊髓背角神经元和脊髓上中枢传递。

4.2 艾灸对炎症性肠病的抗炎效应 炎症性肠病

(IBD)为属于特发性肠道炎性反应性疾病,包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)。已知肠道黏膜免疫系统异常反应所导致炎性反应为 IBD 主要发病机制,临床艾灸治疗 IBD 疗效肯定^[85-90],尤其在减轻炎性反应和改善肠道病理表现方面作用突出,隔药灸能显著抑制 UC 患者肠道 IL-8、ICAM-1、COX-2、TNF- α 的表达,减轻肠道慢性炎性反应^[91-92]。减少慢性炎细胞浸润,增加杯状细胞数量,恢复结肠黏膜黏蛋白比例,减少隐窝脓肿和黏膜溃疡,改善 UC 患者结肠黏膜形态^[86]。艾灸可以下调克罗恩病患者肠黏膜 TNF- α 、TNFR1、TNFR2 表达,改善肠上皮细胞凋亡^[9]。

动物实验研究也进行了大量的探索,从靶器官局部神经-内分泌-免疫角度揭示艾灸治疗炎症性肠病的作用机制,研究结果提示,艾灸主要通过对结肠黏膜上皮、脾脏及免疫细胞等水平的炎性反应相关因子进行调节来达到缓解肠道炎性反应的目的,在溃疡性结肠炎的艾灸治疗中涉及:COX2、Bax、Bcl-2、PGE2^[93]、IL-8、ICAM-1^[94]、IL1 β 、IGF1^[95]、GH^[96]、TGF- β ^[97]、 β -EP^[98]、IL-1 β ^[99]、CFB^[100]、TRPV1^[101]、ITF^[102]、TLR4 和 TNF- α ^[103]、KGF-1、KGF-2、IL-6^[104]、MyD88、TRAF6^[105],艾灸治疗 CD 的抗炎机制,也主要通过调节 CD 大鼠结肠黏膜炎性反应因子水平而减轻 CD 大鼠肠道炎性反应,例如:E-选择素、ICAM-1^[106]、IL-10^[107]、IGF-1、IGF-IR、IGFBP-5^[108]、TGF- β 1、CTGF^[109]、TNF- α 、TNF R1、2^[110]、NF- κ Bp65、IL-1 β ^[111]、CTGF、FN、Smad^[112]、RoR γ t、Foxp3^[113]、IL-17、IL-23^[114]、MCP-1 和 IL-8^[115],艾灸可以改善结肠上皮细胞过度凋亡、结肠上皮屏障组织形态、结构和功能,修复/保护结肠上皮屏障,最终达到缓解慢性炎性痛的目的。

4.3 艾灸对桥本甲状腺炎的抗炎效应 艾灸对桥本甲状腺炎发挥抗炎免疫作用研究集中在临床效应观察,艾叶芳香易燃,燃烧火力温和,热能透达性好,有温补脾肾之阳、防病保健的作用。选穴多为膻中、中脘、关元、大椎、肾俞、命门等,目前临床研究发现,艾灸可以通过以下几种途径发挥抗炎免疫的作用:艾灸可以下调外周血淋巴细胞 OKT4/OKT8 细胞比值^[116]、淋巴细胞分泌甲状腺抗体(TGA)水平、下调甲状腺微粒体抗体(MCA)结合率^[117-119],艾灸可能是通过调整 T 淋巴细胞亚群的比例关系来抑制 B 淋巴细胞产生抗甲状腺抗体的水平,从而治疗桥本氏甲状腺炎;抑制抗体依赖细胞介导的细胞毒性(AD-CC),降低 K 细胞活性的作用^[118];艾灸对桥本患者

cAMP 与 cAMP/cGMP 比值、¹³¹I 摄碘率具有上调作用,对 cGMP 含量未见明显影响^[119]。艾灸联合左旋甲状腺素钠对甲状腺炎患者的症状体征^[118-120]、甲状腺功能(T4、T3、TSH^[118-119]、FT3、FT4^[121])、血清抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)^[121-122]和临床眼征计分等方面,疗效优于单纯用药,而且在治疗时间上也有着很大的优势^[120,124-125]。

5 展望

艾灸镇痛与抗炎机制的研究离不开现代新兴科学技术方法,早期针刺镇痛的研究中,虽然从神经生物学角度论证了神经在经络本质中的重要作用,也在一定程度上指导了临床艾灸镇痛与抗炎的实践,并为艾灸机制研究提供了可借鉴的探索方法。国内外开展灸法作用机制研究主要集中在对免疫系统、运动系统、消化系统、神经系统疾病、抗感染、抗肿瘤等方面,研究结果为进一步揭示灸法的可能起效途径提供了一些新的线索和启示。根据目前艾灸镇痛与抗炎免疫研究的进展情况,有关镇痛与抗炎效应的中枢机制仍处于探索阶段,因艾灸温度和刺激穴位(区)范围不及电针那样可实现精准控制,在一定程度上限制了艾灸效应机制的研究,尚未揭示出系统而特异的效应机制,灸材、灸位、灸量对镇痛和抗炎效应的影响尚未形成统一的结论,还需系统论证。

推进灸法走向世界,须用国际标准去衡量疗效、阐释效应机制,以求提供客观科学的证据。随着国内疼痛科提升至临床一级学科,将会进一步推进艾灸疗法的临床应用,建立循证的艾灸临床疗效评价体系,收集整理现有高质量的临床试验,针对灸法适应病种建立疗效资料库,以促进国际交流与传播。开展大样本、多中心的临床随机对照研究,对艾灸镇痛临床进行再评价,明确艾灸镇痛优势病种,并从艾灸镇痛量-效关系着手,对各种影响镇痛效应的关键因素进行深入分析。“针所不为,灸之所宜”,探讨艾灸与针刺两种不同刺激效应机制的“共性”和“个性”,对于阐释艾灸效应机制具有十分重要的意义和价值。利用 fMRI、PET、SPECT 等现代影像学技术和方法,观察艾灸刺激信息的大脑中枢会聚与整合机制,阐明艾灸镇痛中枢效应机制的科学内涵。纵观近些年艾灸镇痛、抗炎免疫效应的基础研究与临床应用,开展创新性艾灸机制研究越来越受到学术界的重视,相信随着研究的深入,有关艾灸镇痛、抗炎免疫效应机制的研究将进一步深入和完善。借鉴临床药理学研究的思路和方法,在刺激参数(温度、穴

位刺激范围)的客观化控制方面进行单因素效应分析,立足艾灸的热、光、烟等起效因素,阐释艾灸镇痛与抗炎效应机制,也可以通过中医古典医籍进行梳理,充分掌握灸法的临床应用规律,指导从单一穴位到配穴的递进式效应研究,应用现代最新技术和方法,例如结合热、光、电、磁等研究领域的进展,挖掘灸法效应潜在的途径,可能对新的药物、新的疗法、新的设备开发具有指导意义,符合科技成果转化的新时代要求,积极倡导转化医学理念,从补充和替代医学的角度不断推进灸法疗效的深入,促进灸法应用的多元化。

参考文献

[1] 韩济生. 针麻镇痛研究[J]. 针刺研究, 2016, 41(5): 377-387.

[2] 吴焕淦. 中国灸法现代研究[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2013: 26-31.

[3] 郑寒丹, 赵继梦, 吴璐一, 等. 温针灸镇痛的临床应用与进展[J]. 中国组织工程研究, 2015, 42: 6855-6860.

[4] 韩济生. 疼痛学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2012: 3-4, 277.

[5] 邵明璐. 灸法镇痛的现代文献研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.

[6] Anastasi JK, McMahon DJ, Kim GH. Symptom management for irritable bowel syndrome: a pilot randomized controlled trial of acupuncture/moxibustion[J]. Gastroenterol Nurs, 2009, 32(4): 243-255.

[7] Jun Ji, Yuan Lu, Huirong Liu, et al. Acupuncture and Moxibustion for Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 2013: 158352.

[8] 赵琛, 施征, 吴焕淦, 等. 灸补脾胃之主方治疗腹泻型肠易激综合征 91 例临床观察[J]. 中国现代临床医学, 2005, 4(6): 31-33.

[9] 施茵, 包春辉, 吴焕淦, 等. 隔药灸结合针刺对克罗恩病患者肠黏膜 TNF- α 、TNFR1、TNFR2 表达及肠上皮细胞凋亡的影响[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(1): 46-50.

[10] Chiu JH, Lui WY, Chen YL, et al. Local somatothermal stimulation inhibits the motility of sphincter of Oddi in cats, rabbits and humans through nitric oxide release[J]. Life Sci, 1998, 63(6): 413-428.

[11] Jiang JK, Chiu JH, Lin JK, et al. Local thermal stimulation relaxes hypertonic anal sphincter: evidence of somatoanal reflex[J]. Dis Colon Rectum, 1999, 42(9): 1152-1159.

[12] 杨华元, 肖元春. 隔药灸的近红外光谱辐射特性测定[J]. 上海针灸杂志, 2003, 22(9): 15-17.

[13] 杨介宾, 宋开源, 梁繁荣, 等. 不同针灸疗法对佐剂关节炎大鼠外周镇痛机理的研究[J]. 中国针灸, 1999, 19(6): 362-366.

[14] 余曙光, 徐斌. 实验针灸学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 141-149.

[15] 吴璐一, 杨玲, 周次利, 等. 艾灸温度影响因素及与疗效关系研究进展[J]. 环球中医药, 2013, 6(4): 309-313.

[16] 郭瑞林, 赵宁侠, 任秦有, 等. 艾灸对 30 例健康人甲皱微循环及血液流变学的影响[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23(12): 1112-1114.

[17] 姚合梅, 陈盼碧, 黄小瑾, 等. 艾灸对痛经大鼠子宫组织内皮素和

一氧化氮的影响[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(3): 286-287.

[18] 李佰承. 不同灸温镇痛效应的差异及 TRPV1 相关机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.

[19] 夏永莉, 赖新生. 从生物传热学角度研究中医艾灸机理[J]. 生物医学工程研究, 2008, 27(2): 142-144.

[20] 刘志朋, 殷涛, 关晓光. 传统灸法热场分布的热力学模型及实验验证[J]. 中国临床康复, 2003, 7(20): 281.

[21] Huijuan Mao, Jun J. Mao, Menghu Guo, Ke Cheng, Jianzi Wei, Xubo Shen, Xueyong Shen. Effects of Infrared Laser Moxibustion on Cancer-related Fatigue: A Randomized Double-Blinded Placebo Controlled Trial[J]. Cancer, 2016, DOI: 10. 1002/enr. 30189 (CNCR-15-2622. R1).

[22] 杨华元, 刘堂义. 艾灸疗法的生物物理机制初探[J]. 中国针灸, 1996, 15(10): 17-18.

[23] Souslova V, Cesare P, Ding Y. Warm-coding deficits and aberrant inflammatory pain in mice lacking P2X3 receptors[J]. Nature, 2000, 407(6807): 1015-1017.

[24] Jarvis MF, Burgard EC, McGaraughty S. A-317491, a novel potent and selective non-nucleotide antagonist of P2X3 and P2X2/3 receptors, reduces chronic inflammatory and neuropathic pain in the rat[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(26): 17179-17184.

[25] Shimizu I, Iida T, Guan Y. Enhanced thermal avoidance in mice lacking the ATP receptor P2X3[J]. Pain, 2005, 116(1/2): 96-108.

[26] 范亚朋. 穴位局部 ATP 参与艾灸镇痛作用研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.

[27] Burnstock G. Acupuncture: a novel hypothesis for the involvement of purinergic signaling[J]. Med Hypotheses, 2009, 73: 470-472.

[28] Goldman N, Chen M, Fujita T, et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture[J]. Nat Neurosci, 2010, 13(7): 883-888.

[29] 刘娟. 穴位局部嘌呤物质对针刺艾灸反应差异[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.

[30] 田晓宁. 艾灸“足三里”镇痛与脊髓 P2X3 受体及 P 物质表达的相关性研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.

[31] Liu S, Shi Q, Zhu Q, et al. P2X7 receptor of rat dorsal root ganglia is involved in the effect of moxibustion on visceral hyperalgesia[J]. Purinergic Signal, 2015, 11(2): 161-169.

[32] D Julius. TRP channels and pain[J]. Cell and Developmental Biology, 2013, 29(29): 355-384.

[33] 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.

[34] 张明明. 基于 IBS 内脏高敏感模型研究艾灸温热效应的启动机制[D]. 上海: 上海中医药大学, 2013.

[35] 骆昊, 万有, 韩济生. 辣椒素及其受体[J]. 生理科学进展, 2003, 34(1): 11-15.

[36] Chen Bo, Chen Jing-zi, Zhao Xue, et al. Advances of studies on correlation of acupoints with calcium[J]. World Journal of Acupuncture-Moxibustion, 2013, 23(1): 33-39.

[37] 代文洁, 孙妍, 高云飞. 肠道钙离子拮抗剂对肠易激综合征回盲部肥大细胞影响的实验观察[J]. 临床急诊杂志, 2008, 9(4): 228-230.

[38] 谢波. 穴位涂抹辣椒素在不同灸温下对艾灸治疗佐剂性关节炎疗效的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.

- [39] 余曙光,唐勇,尹海燕,等. 艾灸刺激穴位局部感受的生物学基础[J]. 世界中医药,2013,8(8):867-870.
- [40] 符翠萍,刘爱玲,杨兴霞,等. 艾灸“大肠俞”对大鼠内脏痛敏及骨髓细胞瞬时感受器电位香草酸受体亚型1表达的影响[J]. 针刺研究,2013,38(1):14-19.
- [41] 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.
- [42] 李亮. 不同热灸温度和面积刺激对大鼠延髓背侧网状亚神经元的激活作用[D]. 北京:中国中医科学院,2007.
- [43] Kim H, Shim I, Yi SH, et al. Warm needle acupuncture at Pungsi (GB31) has an enhanced analgesic effect on formalin-induced pain in rats[J]. *Brain Res Bull*,2009,78(4/5):164-169.
- [44] 朱丽霞,黎春元,杨兵,等. 灸法镇痛的突触机制及其与P物质的关系[J]. 基础医学与临床,1993,13(6):65.
- [45] 朱丽霞,黎春元,吉长福,等. 灸法镇痛中突触后抑制与生长抑素、P物质的关系[J]. 针刺研究,1993,18(4):290-295.
- [46] Bao CH, Liu P, Liu HR, et al. Differences in regional homogeneity between patients with Crohn's disease with and without abdominal pain revealed by resting-state functional magnetic resonance imaging[J]. *Pain*,2016,157(5):1037-1044.
- [47] Bao CH, Liu P, Liu HR. et al. Alterations in brain grey matter structures in patients with crohn's disease and their correlation with psychological distress[J]. *J Crohns Colitis*,2015,9(7):532-540.
- [48] You HJ, Lei J, Ye G, et al. Influence of intramuscular heat stimulation on modulation of nociception: complex role of central opioid receptors in descending facilitation and inhibition[J]. *J Physiol*,2014,592(19):4365-4380.
- [49] Liu HR, Qi L, Wu LY, et al. Effects of moxibustion on dynorphin and endomorphin in rats with chronic visceral hyperalgesia[J]. *World journal of gastroenterology*,2010,16(32):4079-4083.
- [50] Qi L, Liu HR, Yi T, et al. Warming Moxibustion Relieves Chronic Visceral Hyperalgesia in Rats: Relations to Spinal Dynorphin and Orphanin-FQ System[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*,2013,2013:920675.
- [51] Tao Yi, Li Qi, Huang Wu. Analgesic action of suspended moxibustion in rats with chronic visceral hyperalgesia correlates with enkephalins in the spinal cord[J]. *Neural Regen Res*,2012,7(3):219-222.
- [52] Tian J, Liu YJ. The study of brain networks based on spacetime coding by acupuncture[J]. *Ke Xue Zhongguo Ren (Sci Chin, Chin)*,2010(5):50-52.
- [53] Zhou EH, Wang XM, Ding GH, et al. Suspended moxibustion relieves chronic visceral hyperalgesia and decreases hypothalamic corticotropin-releasing hormone levels[J]. *World J Gastroenterol*,2011,17(5):662-665.
- [54] 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*,2014,1542:167-175.
- [55] Ji Y, Bai G, Cao DY, et al. Estradiol modulates visceral hyperalgesia by increasing thoracolumbar spinal GluN2B subunit activity in female rats[J]. *Neurogastroenterol Motil*,2015,27(6):775-786.
- [56] Ma QP, Woolf CJ. The NMDA receptor, pain and central sensitization[J]. *Basel: Birkhauser*,2002:83-103.
- [57] Labombarda F, Coronel MF, Villar MJ, et al. Neuropathic pain and temporal expression of preprodynorphin, protein kinase C and N-methyl-D-aspartate receptor subunits after spinal cord injury[J]. *Neurosci Lett*,2008,447(2/3):115-119.
- [58] Wang LD, Zhao JM, Huang RJ, et al. Study on the Mechanism Underlying the Regulation of the NMDA Receptor Pathway in Spinal Dorsal Horns of Visceral Hypersensitivity Rats by Moxibustion[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2016;2016:3174608.
- [59] Torres-Rosas R, Yehia G, Peña G, et al. Dopamine mediates vagal modulation of the immune system by electroacupuncture[J]. *Nat Med*,2014,20(3):291-295.
- [60] Chavan SS, Tracey KJ. Regulating innate immunity with dopamine and electroacupuncture[J]. *Nat Med*,2014,20(3):239-241.
- [61] 张耀. 基于胆碱能抗炎通路的艾灸治疗实验性RA作用机制研究[D]. 成都:成都中医药大学,2013.
- [62] 杨馨. 艾灸调控RA滑膜细胞功能的JAK-STAT信号通路负反馈机制研究[D]. 成都:成都中医药大学,2013.
- [63] 马文彬. 艾灸治疗RA抗炎效应的HPAA节律机制研究[D]. 成都:成都中医药大学,2014.
- [64] 房馨恭. 艾灸调控RA滑膜生长因子及JAK-STAT信号转导通路的分子机制研究[D]. 成都:成都中医药大学,2005.
- [65] 杨涵棋,刘旭光,杨馨,等. 不同灸法对类风湿性关节炎兔肿胀关节及滑膜液中白介素-1、肿瘤坏死因子- α 表达的影响[J]. 针刺研究,2013,38(2):134-139.
- [66] 杨涵棋,刘旭光,张耀,等. 不同灸法对实验性RA模型IL-6、IL-8、MCP-1表达影响的研究[J]. *中华中医药学刊*,2012,30(12):2625-2627.
- [67] 戚莉,李娜,刘慧荣,等. 艾灸治疗IBS临床及其镇痛效应的研究[J]. *中华中医药杂志*,2010,25(12):2224-2227.
- [68] Fukudo S, Kanazawa M. Gene, environment, and brain-gut interactions in irritable bowel syndrome[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2011,26:110-115.
- [69] Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes[J]. *Annu Rev Med*,2011,62:381-396.
- [70] 潘萍,郭义. 肥大细胞是针刺效应信号放大的关键因素之一[J]. *辽宁中医杂志*,2009,36(12):2066-2068.
- [71] 罗明富,何俊娜,郭莹,等. 电针和悬灸对“大椎”穴区肥大细胞脱颗粒不同影响的研究[J]. 针刺研究,2007,32(5):327-329.
- [72] 丁光宏,沈雪勇,姚伟,等. 组织液定向流动的动力学机理与人体经络现象[J]. *自然科学进展*,2005,15(1):61-70.
- [73] Wingate D, Hongo M, Kellow J, et al. Disorders of gastrointestinal motility: towards a new classification[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2002,17(Suppl):S1-14.
- [74] 赵继梦. 针刺和灸法对肠易激综合征效应的实验对比研究[D]. 上海:上海中医药大学,2013.
- [75] Liu HR, Hua XG, Yang Y, et al. Clinical study on the treatment of diarrhea-predominant IBS with herb-partitioned moxibustion and the expression of colonic mucosal 5-HT[J]. *Liaoning Zhongyi Zazhi*,2006,33(8):984-985.
- [76] Liu X, Guo G, Ma YX, Liu CZ, Gao SZ. Effect of navel treatment on serum brain-gut peptide level in the irritable bowel syndrome patients with spleen deficiency[J]. *Shandong Zhongyiyao Daxue Xuebao*,2013,28(1):262-264.
- [77] Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, et al. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties[J]. *Immunity*,2006,24:

- 677-688.
- [78] Zhou EH, Liu HR, Wu HG, et al. Herb-partition moxibustion relieves chronic visceral hyperalgesia and 5-HT concentration in colon mucosa of rats[J]. *Neurol Res*, 2009, 31(7):734-737.
- [79] Zhou EH, Liu HR, Wu HG, et al. Suspended moxibustion relieves chronic visceral hyperalgesia via serotonin pathway in the colon[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 451(2):144-147.
- [80] Xiao Yu Tian, Zhao Xiang Bian, Xu Guang Hu, et al. Electro-acupuncture attenuates stress-induced defecation in rats with chronic visceral hypersensitivity via serotonergic pathway [J]. *Brain Research*, 2006, 1088:101-108.
- [81] Dan Chu, Pengfei Cheng, Huiling Xiong, et al. Electroacupuncture at ST-36 relieves visceral hypersensitivity and decreases 5-HT₃ receptor level in the colon in chronic visceral hypersensitivity rats[J]. *International Journal of Colorectal Disease*, 2011, 26(5):569-574.
- [82] Negri L, Lattanzi R, Giannini E, et al. Modulators of pain: Bv8 and Prokineticins[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2006, 4(3):207-215.
- [83] Luyi Wu, Chunhui Bao, Linbao Ge, et al. Mild moxibustion at Tianshu (ST 25) decreases expression of prokineticin-1 and prokineticin receptor-1 in colon tissue of rats with chronic visceral hyperalgesia [J]. *Neural Regen Res*, 2011, 6(33):2600-2604.
- [84] Chen Zhao, Li Qi, Luyi Wu, et al. Suspended moxibustion at Tianshu (ST25) inhibits prokineticin 1 and prokineticin receptor 1 expression in the spinal cord of rats with chronic visceral hypersensitivity[J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(15):1145-1150.
- [85] Wu HG, Zhou LB, Shi DR, et al. Morphological study on colonic pathology in ulcerative colitis treated by moxibustion[J]. *World J Gastroenterol*, 2000, 6(6):861-865.
- [86] Yang L, Zhao JM, Guan X, et al. Observation on the effects of different partitioned moxibustion in treating ulcerative colitis [J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2016, 14(4):231-241.
- [87] 吴焕淦, 施征, 朱毅, 等. 隔药灸治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J]. *上海针灸杂志*, 2007, 26(4):3-4.
- [88] 吴焕淦, 高镇五, 张岚. 隔药饼灸治疗慢性非特异性结肠炎的临床和实验研究[J]. *中国针灸*, 1992, 12(1):28-31.
- [89] Wu HG, Shi Z, Zhu Y, et al. Clinical Research of Ulcerative Colitis Treated with Herbal Cake-partitioned Moxibustion[J]. *Journal of Acupuncture and Tuina Science*, 2009, 7(2):80-83.
- [90] 吴焕淦, 谭卫林, 陈汉平, 等. 艾灸治疗溃疡性结肠炎疗效及对肠上皮细胞 HLA-DR 抗原的影响[J]. *针刺研究* 1999, 24(1):12-16.
- [91] Zhou EH, Liu HR, Wu HG, Shi Z, Zhang W, Zhu Y, Shi DR, Zhou S: Down-regulation of Protein and mRNA Expression of IL-8 and ICAM-1 in Colon Tissue of Ulcerative Colitis Patients by Partition-Herb Moxibustion [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2009, 54(10):2198-2206.
- [92] 刘慧荣, 施达仁, 吴焕淦, 等. 隔药灸对溃疡性结肠炎患者结肠黏膜 COX-2、TNF- α 表达的影响[J]. *中医药学刊*, 2005, 23(6):989-992.
- [93] 崔云华, 周爽, 吴焕淦, 等. 从细胞凋亡角度验证隔药灸对溃疡性结肠炎大鼠环氧合酶 2 及前列腺素 E₂ 的调节作用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(24):4680-4684.
- [94] 施征, 张卫, 吴焕淦, 等. 艾灸对溃疡性结肠炎结肠粘膜 IL-8、ICAM-1 及其 mRNA 表达的影响[J]. *中医药学刊*, 2004, 22(6):1011-1014.
- [95] 吴焕淦, 刘慧荣, 施茵, 等. 隔药灸对溃疡性结肠炎大鼠结肠 IL-1 β 、IGF-1 表达影响的研究[J]. *江西中医学院学报*, 2004, 16(6):56-60.
- [96] 马晓芃, 桑小宁, 吴焕淦, 等. 针灸对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜形态学及 GHIGF-1 表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2007, 25(7):1362-1365.
- [97] 吴焕淦, 张必萌, 安广青. 隔药灸调节大鼠溃疡性结肠炎肠纤维化 TGF- β 及其受体的研究[J]. *江西中医学院学报*, 2003, 15(1):39-42.
- [98] 吴焕淦, 陈汉平, 廖柏松, 等. 隔药灸对大鼠实验性溃疡性结肠炎免疫功能及 β -内啡肽的影响[J]. *中国针灸*, 1997, 17(3):163-165.
- [99] 施征, 吴焕淦, 谭卫林, 等. 隔药灸对大鼠溃疡性结肠炎 IL-1 β 、TNF- α 影响[J]. *上海针灸杂志*, 2000, 19(S1):50-52.
- [100] 谭琳莹, 刘慧荣, 王荃, 等. 艾灸对溃疡性结肠炎肠纤维化大鼠 CFB 胶原合成的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2009, 28(2):63-66.
- [101] 口锁堂, 吴焕淦. 艾灸对溃疡性结肠炎大鼠结肠及下丘脑辣椒素受体 1 表达的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2009, 28(8):435-438.
- [102] 王晓梅, 施茵, 刘慧荣, 等. 隔药灸与电针对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 ITF、IL-8 表达的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2010, 29(5):265-268.
- [103] 王晓梅, 黄艳, 王圆圆, 等. 艾灸对溃疡性结肠炎大鼠结肠 TLR4 和 TNF- α 蛋白及其 mRNA 表达影响的研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2016, 18(3):374-380.
- [104] Zhao C, Wang XM, Wang JH, et al. Effect of Moxibustion on the Expressions of Protein KGF-1, KGF-2 and IL-6 in Colon of Rats with Ulcerative Colitis[J]. *Journal of Acupuncture and Tuina Science*, 2012, 10(3):138-145.
- [105] 杨玲, 吴璐一, 窦传字, 等. 隔药灸对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 MyD88 及 TRAF6 表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(9):1864-1866.
- [106] 施茵, 吴焕淦, 秦秀娣, 等. 针灸对大鼠克罗恩病结肠组织 E-选择素、ICAM-1 表达影响的实验研究[J]. *江西中医学院学报*, 2005, 17(1):37-39.
- [107] 施茵, 刘慧荣, 华卫国, 等. 针灸对克隆氏病大鼠结肠 TNF- α 、IL-10mRNA 的调节机制研究[J]. *中医药学刊*, 2005, 23(2):272-275.
- [108] 马晓芃, 安彩萍, 吴焕淦, 等. 隔药灸和电针对克罗恩病大鼠结肠 IGF-I、IGF-IR、IGFBP-5 表达的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2008, 27(5):37-40.
- [109] 马晓芃, 安彩萍, 吴焕淦, 等. 隔药灸与电针对克罗恩病大鼠结肠转化生长因子 β 1 和结缔组织生长因子及 I 型胶原和纤维连接蛋白表达的影响[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(20):3853-3858.
- [110] Shi Y, Zhou EH, Wu HG, et al. Moxibustion treatment restoring the intestinal epithelium barrier in rats with Crohn's disease by down-regulating tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor receptor 1, and tumor necrosis factor receptor 2 [J]. *Chin J Integr Med*, 2011, 17(3):212-217.
- [111] 魏凯, 张丹, 窦传字, 等. 艾灸对克罗恩病大鼠结肠 NF- κ Bp65 及 TNF- α 、IL-1 β 调节作用的研究[J]. *世界中医药*, 2013, 8(8):862-866, 870.

- [4] 施睿, 邱悦, 余芝, 等. 不同温度艾灸对施灸局部微循环影响的实验观察[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(5): 1092-1094.
- [5] 林巧云. 不同灸时温和灸对高脂血症血管内皮功能的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [6] 王家平. 不同灸法对足三里穴位局部温度及 Trp 家族基因表达的影响[D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [7] 林静, 王耀帅, 王士超, 等. 不同灸量温和灸对高脂血症大鼠穴位局部温度影响的实验观察[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(2): 257-259.
- [8] Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch[J]. Br J Anaesth, 2011, 107(4): 490-502.
- [9] Labuz D, Spahn V, Celik M O, et al. Opioids and TRPV1 in the peripheral control of neuropathic pain—Defining a target site in the injured nerve[J]. Neuropharmacology, 2016, 101: 330-340.
- [10] Kun J, Helyes Z, Perkecz A, et al. Effect of surgical and chemical sensory denervation on non-neural expression of the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) receptors in the rat[J]. J Mol Neurosci, 2012, 48(3): 795-803.
- [11] Hughes P A, Brierley S M, Martin C M, et al. Post-inflammatory colonic afferent sensitisation: different subtypes, different pathways and different time courses[J]. Gut, 2009, 58(10): 1333-1341.
- [12] Yang F, Guo J, Sun W L, et al. The induction of long-term potentiation in spinal dorsal horn after peripheral nociceptive stimulation and contribution of spinal TRPV1 in rats[J]. Neuroscience, 2014, 269: 59-66.
- [13] Maione S, De Petrocellis L, de Novellis V, et al. Analgesic actions of N-arachidonoyl-serotonin, a fatty acid amide hydrolase inhibitor with antagonistic activity at vanilloid TRPV1 receptors[J]. Br J Pharmacol, 2007, 150(6): 766-781.
- [14] Kun J, Helyes Z, Perkecz A, et al. Effect of surgical and chemical sensory denervation on non-neural expression of the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) receptors in the rat[J]. J Mol Neurosci, 2012, 48(3): 795-803.
- [15] Derry S, Lloyd R, Moore R A, et al. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): D7393.
- [16] Derry S, Moore R A. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012(9): D10111.
- [17] Kr B. Vanilloid Receptor TRPV1 in Drug Discovery: Targeting Pain and Other Pathological Disorders [M]. US: A JOHN WILEY & SONS, INC., 2010.
- [18] 王桂英, 王耀帅, 卢开信, 等. 不同灸温对高脂血症小鼠胆固醇及“神阙”穴皮肤的影响[J]. 中国针灸, 2016, 36(1): 59-63.
- [19] 周攀, 张建斌, 王玲玲, 等. 不同灸温的艾灸抗炎效应及 TRPV1 作用机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(9): 1143-1145.
- [20] 张承舜. 穴位局部 TRPV 参与艾灸镇痛的外周调节机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [21] Banvolgyi A, Palinkas L, Berki T, et al. Evidence for a novel protective role of the vanilloid TRPV1 receptor in a cutaneous contact allergic dermatitis model[J]. J Neuroimmunol, 2005, 169(1/2): 86-96.

(2016-12-07 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 2514 页)

- [112] 安彩萍, 黄燕, 马晓芃, 等. 隔药灸对克罗恩病肠纤维化大鼠结肠成纤维细胞 CTGF、FN、Smad 表达的影响[J]. 上海针灸杂志, 2014, 33(6): 487-491.
- [113] 王硕硕, 包春辉, 王伟灵, 等. 艾灸对克罗恩大鼠结肠 RoR γ t、Foxp3 调节作用研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(3): 368-373.
- [114] Weng ZJ, Wu LY, Lv TT, et al. Regulatory effects of herbal cake-partitioned moxibustion on the expressions of IL-17, IL-23 and their mRNAs in the colon of rats with Crohn's disease[J]. J Acupunct Tuina Sci, 2016, 14(3): 156-163.
- [115] 施征, 张慧, 王晓梅, 等. 艾灸对克罗恩病大鼠结肠黏膜 MCP-1 和 IL-8 蛋白表达的影响[J]. 上海针灸杂志, 2009, 28(9): 497-501.
- [116] 胡国胜, 陈汉平, 侯永健, 等. 艾灸治疗桥本氏甲状腺炎的免疫学观察[J]. 上海针灸杂志, 1990, 9(4): 4-7.
- [117] 胡国胜, 陈汉平, 侯永健, 等. 艾灸对桥本氏甲状腺炎患者外周血 ADCC 活性的作用[J]. 中西医结合杂志, 1991, 11(7): 403-405.
- [118] 胡国胜, 陈汉平, 侯永健, 等. 隔药灸治疗桥本氏甲状腺炎临床观察[J]. 中医杂志, 1992, 43(5): 30-32.
- [119] 王晓燕. 隔药灸治疗慢性淋巴细胞性甲状腺炎[J]. 中国针灸, 2003, 23(1): 6-8.
- [120] 夏勇, 夏鸣喆, 李艺, 等. 隔附子饼灸关元、命门为主对桥本氏甲状腺炎患者甲状腺功能的影响[J]. 中国针灸, 2012, 32(2): 123-125.
- [121] 徐惠芬. 隔药灸加左旋甲状腺素钠治疗慢性淋巴细胞性甲状腺炎[J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(6): 459-461.
- [122] 夏勇, 夏鸣喆, 李艺, 等. 艾药并用对桥本氏甲状腺炎患者 TPO-Ab 和 TGAb 的调节[J]. 上海针灸杂志, 2011, 30(12): 807-809.
- [123] 张育瑛, 夏鸣喆, 李艺, 等. 隔附子饼灸对桥本氏甲状腺炎血清特异抗体与甲状腺功能的相关性分析[J]. 上海针灸杂志, 2013, 32(1): 25-27.
- [124] 夏勇, 夏鸣喆, 李艺, 等. 艾灸配合药物改善桥本氏甲状腺炎患者生活质量的观察[J]. 上海针灸杂志, 2012, 31(4): 219-221.
- [125] 张育瑛, 夏勇, 游世晶, 等. 艾药结合治疗 84 例桥本氏甲状腺炎中医证候分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(3): 95-96.

(2016-12-07 收稿 责任编辑: 洪志强)