

针刺治疗卒中后中枢性疼痛作用机制研究进展

白洁如¹, 王宇¹, 张伊菲¹, 张安珍¹, 王璐², 李季², 张立^{1,2}

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:卒中后中枢性疼痛(central poststroke pain, CPSP)是卒中后常见但易被忽视的疼痛综合征,临床病症常导致患者睡眠质量下降,损害其生活质量,甚至引起情绪障碍。针刺治疗适应证广、疗效确切且安全无不良反应,临床应用价值高,值得广泛推广。近几年针刺治疗CPSP的文献多对其针刺手法、治法进行总结,但从针灸对CPSP治疗机制角度进行总结的比较少见。该文通过对近年来针刺疗法治疗CPSP的相关机制研究概况进行总结,从针刺疗法对神经纤维、信号分子、神经递质、炎症反应、突触可塑性、细胞自噬等方面的作用分析针刺疗法治疗CPSP的可能机制,并对其进行综述,以期能为理论研究和临床运用提供参考。

关键词:针刺疗法;卒中后中枢性疼痛;机制研究

中图分类号: R245.3; R255.2; R743.3

文献标志码: A

文章编号: 1673-842X(2024) 12-0209-05

Progress in the Mechanism of Acupuncture in the Treatment of Central Post-stroke Pain

BAI Jieru¹, WANG Yu¹, ZHANG Yifei¹, ZHANG Anzhen¹, WANG Lu², LI Ji², ZHANG Li^{1,2}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

Abstract: Central post-stroke pain (CPSP) is one of the most common but overlooked sequelae after stroke that can reduce sleep quality, impair quality of life, and cause mood disorders. Clinical symptoms often lead to decreased sleep quality, impair quality of life, and even cause emotional disorders. Acupuncture has a wide range of indications, accurate efficacy, safety, non-toxic side effects, and high clinical application value. It is worthy of widespread promotion. In recent years, most of the literatures about acupuncture therapy of CPSP have summarized acupuncture techniques and treatment methods, but the summary from the perspective of acupuncture therapy mechanism of CPSP is relatively rare. In this paper, we summarized the research on the mechanism of acupuncture therapy in CPSP, and analyzed the possible mechanism of acupuncture therapy in CPSP from the effects of acupuncture therapy on nerve fibers, signaling molecules, neurotransmitters, inflammatory response, synaptic plasticity, autophagy and so on, and reviews it. In order to provide reference for theoretical research and clinical application.

Keywords: acupuncture; central post-stroke pain; mechanism of action

卒中后中枢性疼痛(central post-stroke pain, CPSP)是脑卒中后出现的与脑组织损伤病灶相关的一种中枢体感神经病理性疼痛综合征,为脑卒中后最常见的神经系统并发症之一,脑血管意外特别是脑中风是疼痛的主要原因^[1-2]。CPSP患者常表现为持续或间歇性疼痛、感觉异常,如感觉不良和异常性疼痛,并伴有丘脑后外侧区和内囊后肢的脑血管病变^[3-4]。CPSP最初报道于丘脑损伤后,后续研究表明在脑部任何一个位置的血管损伤如蛛网膜下腔出血后均有可能出现病证^[5]。最近的综述报道,卒中患者中CPSP的总患病率为11%,其中31%的患者在症状出现后1个月内出现CPSP^[6]。因此,CPSP的高患病率和疾病负担仍需要关注其有效治疗的研究。CPSP的治疗通常从药物开始,目前临床主要采用的一线药物以抗抑郁和抗惊厥为主,但是长期的药物治疗不良反应较大,可能会导致产生药物依赖等^[7-8]。因此,非药物疗法(如神经刺激疗法)已经被开发出来,包括深部脑刺激(DBS)、电运动皮层刺激

(EMCS)、重复经颅磁刺激(rTMS)等。但这些技术费用高,且部分有创,缺乏临床研究,远期效果难以预测。

大量研究表明中医针刺治疗CPSP效果显著,能够通过刺激穴位、经络等来调节机体功能,以达到减轻疼痛的目的。针灸被认为是刺激身体的经络或能量输送渠道,以纠正身体中的不平衡并恢复健康,已被广泛应用于中风的临床治疗^[9]。已有研究证明针灸治疗可以改善脑部缺血缺氧,改善大脑的功能和恢复,抑制痛觉发生,延缓CPSP疾病的进程,提高患者的生活质量^[10-12]。可见,针刺在治疗CPSP中有良好的应用前景。但针刺治疗CPSP的机制尚不明确。本文主要从针刺对其可能机制的影响进行论述。

1 针刺对神经纤维的影响

CPSP刺激引起的急性疼痛(感觉亢进和异常痛觉)和自发性慢性疼痛这两种类型不同的疼痛结合,通常在中风后相当长的一段时间后才会发生^[13]。大直径有髓鞘神经纤维(A β 纤维)传递本体感觉;小

基金项目:哈尔滨市科技计划自筹经费项目(2022ZCZJNS070)

作者简介:白洁如(2000-),女,山西太原人,硕士在读,研究方向:神经系统疾病的中医康复基础与临床研究。

通讯作者:张立(1975-),女,黑龙江哈尔滨人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:神经系统疾病的中医康复基础与临床研究。

直径有髓鞘神经纤维(A δ 纤维)传递快速痛觉、温度感觉^[14];无髓鞘神经纤维(C纤维)介导慢性疼痛、痛温觉^[15]。A δ 纤维能够迅速传递急性损伤的剧痛,而C纤维则能够将更深层、更持久的损伤带来的钝痛感和神经病理性的疼痛进行缓慢传递^[16]。这些导电的神经纤维通常具有较高的阈值,仅在伤害性刺激下产生兴奋。当机体受到损伤或炎症的刺激时,这些伤害性感受器会被激活,向中枢神经系统开始发送伤害性信息,进而诱发CPSP。C纤维、A δ 和A β 纤维神经环路的解剖学重建是出现中枢敏感性变化的机制之一^[17]。现代研究发现,针灸具有抑制髓神经纤维长芽、有效缓解神经痛症状的作用。如激活较大直径髓鞘纤维会阻止较小直径的疼痛纤维传递疼痛刺激。研究表明^[18]针刺联合普瑞巴林组的痛觉耐受阈值显著升高,与普瑞巴林组相比,差异有统计学意义;提示针刺干预CPSP可改善患者的痛觉耐受能力,促进神经纤维功能的恢复,有效控制CPSP疼痛症状。针刺能迅速阻断神经纤维对痛觉反应的传导,降低机体的敏感度,从而获得瞬时效应^[19-20]。由此推测针刺治疗CPSP的机制可能是修复神经纤维功能,进而提升神经元的神经痛阈,以达到有效减轻患者痛苦。

2 针刺对信号分子、神经递质的影响

现代神经学研究认为,针刺的镇痛作用主要基于针刺对神经系统和神经递质的作用。针刺穴位对阿片肽、谷氨酸和腺苷钙等这类可减轻疼痛的信号分子的释放都有重要作用^[21]。

β -内啡肽(β -EP)作为重要的内源性阿片类物质,广泛参与应激调节以及机体对疼痛的反应,对调解中枢神经系统和免疫系统起着重要作用^[22]。机体释放 β -EP的能力下降可导致血管活性物质增加,从而上调对疼痛的敏感性。 β -EP通过降低CPSP患者中枢和外周疼痛受体的兴奋性、动作电位的传递和促炎神经肽的释放来减轻疼痛。 β -EP也可通过免疫细胞分泌作用于初级传入神经元上的阿片受体,还可以与免疫细胞受体结合,调控炎症因子、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)等,进而调节机体的免疫功能^[23-24],阻断疼痛传递从而达到镇痛作用。既往研究发现,针刺能升高神经肽(特别是内源性阿片肽)水平^[25],也有多项试验表明针刺镇痛作用与P物质(SP)和 β -EP有关,针刺可降低SP含量,增强 β -EP的水平^[26-28]。李雅洁等^[11]研究发现醒脑开窍针刺法治疗丘脑痛患者,可使血浆内 β -EP含量明显升高。据此推测,针刺可通过激活脑内阿片肽系统,提升 β -EP的水平,发挥中枢性镇痛效应,并有效降低免疫球蛋白如免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)等含量,调节免疫功能,减轻免疫反应炎症损伤,起到良好的抗炎镇痛效果^[29-30]。

SP是痛觉调控过程中发挥关键作用的生物活性物质。作为神经源性炎症反应过程中第一级伤害性传入纤维末梢释放的神经递质,SP将痛觉信息传入中枢,并能通过促进谷氨酸等的释放调控痛觉传递^[31],继而诱发疼痛。此外,SP还能促进机体内缓激肽、组织胺等物质的释放,刺激传入纤维传递伤害性信息。研究表明^[32],血浆中SP含量升高能对

组织产生直接作用,进而产生强烈且持续的疼痛,这一观点在实验中也已被证明^[33]。临床及实验研究^[31,34]均表明,针刺可以抑制SP的释放,对神经病理性疼痛、躯体痛、神经根性疼痛均有显著的镇痛疗效。李雅洁等^[11]研究发现,醒脑开窍针刺法治疗可以明显降低丘脑痛患者的SP含量,缓解其临床症状,且远期疗效优于西药普瑞巴林。由此可推测,针刺可通过抑制中枢系统内SP的释放并加强内生阿片类受体的生物活性而抑制中枢敏化以达到镇痛作用,缓解CPSP患者的临床症状。

5-羟色胺(5-HT)是一种重要的镇痛神经递质,具有一定的血管活性,主要分布于大脑皮层和神经突触,参与神经中枢和血管的重要通路。CPSP发作时,血浆5-HT水平下降,而5-羟基吲哚乙酸(5-羟色胺的代谢物)水平升高。研究表明^[35],脊髓内的5-HT参与针刺镇痛,电针可加强5-HT的分泌,并能抑制外源性SP诱发其释放。CHANG F C等^[36]建立大鼠炎症疼痛模型发现,观察到电针诱导的镇痛效应涉及5-HT神经递质,这在KIM S K等^[37]向大鼠神经性疼痛模型中注射5-HT受体拮抗剂实验中也证实了类似的发现。针刺可减少5-HT受体对血管平滑肌的刺激,减弱脑血管舒张收缩的变化,减轻血管痉挛,从而改善脑血流供应;还能促进5-HT和 β -EP的分泌,通过降低兴奋性神经递质NA、多巴胺等的释放,以达到临床的中枢镇痛作用^[38-39],进而使CPSP症状得到改善。

3 针刺对炎症反应的影响

既往研究表明^[40],脑卒中后神经炎症反应可以引起继发性脑损伤,免疫活性胶质细胞、促炎细胞因子和趋化因子的炎症反应在脑卒中病程中起重要作用,是导致CPSP产生和维持的重要机制之一。目前发现神经元及胶质细胞中NLRP3炎症小体的表达上调、继而引发的IL-18成熟和分泌,炎症因子如胱天蛋白酶-1(Caspase-1)、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等都在机体的炎症反应中发挥重要的调控作用,可以导致CPSP的发生^[41-43]。TNF- α 作为丘脑出血性卒中后神经炎症的启动因子,可通过促进机体胶质细胞活化和驱动IL-1 β 、IL-6、IL-10等促炎细胞因子的表达,阻断抗炎因子的释放,从而参与CPSP的发生^[44]。研究发现^[45],针刺可增强感觉神经末梢外周阿片受体的表达积累,并触发含有免疫细胞的阿片肽的迁移。免疫细胞迁移到炎症组织,释放内源性阿片肽,与外周阿片受体结合,进而达到镇痛目的。

针刺疗法能一定程度上提高人体免疫力,随着针刺治疗,局部的炎症也可得到较好的控制。电针可以通过抑制神经元凋亡以及降低异常星形胶质细胞活化来缓解CPSP的疼痛^[46]。研究发现^[5,47],电针可以通过上调脱乙酰酶(SIRT1)的表达,抑制NLRP3炎症小体的活化,从而缓解大鼠脑卒中后中枢性疼痛。SIRT1激活后还可通过下调丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,进而减轻线粒体损伤,并进一步抑制线粒体途径的细胞凋亡,发挥脑保护作用。大量研究显示^[39,48],针刺治疗能有效调节促炎、抗炎因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的水平,还可通过抑制NLRP3炎症小体及其产生的炎症因子Caspase-1、IL-1 β 等,降低炎症免疫反应,有效缓解

CPSP疼痛。

4 针刺对突触可塑性的影响

有理论认为CPSP可能因大脑可塑性改变而发生^[49],功能失调的突触可塑性是CPSP的核心机制^[50],破坏突触可塑性的内稳态机制可导致神经元萎缩和连通性减少,且越来越多的证据表明突触可塑性改变是疼痛综合征中灰质减少的最可能机制^[51]。神经性疼痛常发生突触病理改变,包括突触密度异常、突触后致密蛋白(PSD)及相关蛋白减少、活性区长度缩短、突触间隙变宽^[52]。研究表明,针刺可以增加突触数量,增加PSD厚度,同时增加突触活动带的长度,缩小突触间隙^[53]。

海马体是大脑边缘系统的重要组成部分,慢性神经性或炎症疼痛模型中,恢复受损的海马神经发生有助于促进新生神经元与海马网络的整合,进而减轻疼痛综合征。在慢性疼痛和异常情绪状态下,海马CA1区的锥体神经元顶端树突的分支数量和总长度减少,树突萎缩是许多与慢性应激相关的神经系统疾病的特征^[54-55]。这种形态学变化与 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸型受体(AMPA_s)表达减少、海马神经元CA1兴奋性突触传递减少和CA1锥体神经元树突状形态的改变有关。CA1区的功能障碍包括成熟功能神经元减少、突触构象和静息状态连通性改变、炎症细胞因子和神经营养因子的异常表达、5-羟色胺活性降低和谷氨酸转运代谢受损,均可导致突触可塑性受损^[56]。研究发现进入海马体的疼痛信息会引起神经可塑性的变化。在参与疼痛信息处理的海马区域,观察到神经突树突、树突长度和树突棘形态的异常。针灸可通过增加总树突棘和蘑菇状树突棘的密度来修复被破坏的突触可塑性^[57]。大量研究表明在针刺治疗后,炎症状态下会诱导同侧细胞外信号调节激酶(ERKs)磷酸化和随后的环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)激活,各种钙调蛋白激酶,如CamKV和cAMP/蛋白激酶A(PKA)等蛋白激酶会转移到神经元并调节转录调节因子的活性。提示针刺可能导致神经元和突触形态结构的改变,从而影响海马突触的可塑性^[58]。

5 针刺对细胞自噬的影响

自噬是细胞特异性的自我消化过程,自噬对于防止异常蛋白的积累十分重要,异常蛋白会破坏神经功能并最终导致神经变性^[59]。当机体发生脑缺血再灌注损伤时,会激发细胞自噬现象,上调自噬相关蛋白LC3B-II/LC3B-I和Beclin1的蛋白水平,同时激活Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)通路,激活的 β -catenin在细胞核中聚集,进而调控下游蛋白的表达,如环氧化酶(COX-2)、神经激肽-1受体等的表达^[60]。脑卒中过程中自噬可促进神经元凋亡,导致神经细胞死亡,抑制LC3B-II/LC3B-I和Beclin1的依赖性自噬,可减轻缺血性脑卒中神经元细胞的死亡,并引发肥厚生长,从而减轻自噬激活的程度。因此,自噬在神经系统疾病的发生、发展中起着重要的作用。LIU W等^[61]研究表明,电针治疗可以减少损伤区域自噬体的数量,减少自噬体和溶酶体的数量,同时降低梗死周围皮层中LC3B-II/LC3B-I的比例。近期研究表明^[62],电针可通过下调COX-2和

β -catenin的高表达从而调节损伤区域的自噬,以达到缓解CPSP的目的。

但近几年有学者提出自噬现象的激活对机体是双向调节的,研究显示,适度激活自噬可促进细胞的修复,降低细胞损伤程度。谷诗浓等^[63]研究发现,针刺可以通过调节脑组织中自噬相关蛋白Beclin-1复合物的合成进而影响自噬体的形成,从而降低坏死细胞损伤程度,发挥保护神经功能的作用。

6 针刺对卒中后中枢性疼痛其他可能相关机制的影响

神经生长因子(NGF)是一种多肽神经营养因子,在交感神经和感觉神经系统中起着至关重要的作用;脑源性神经营养因子(BDNF)可促进突触和轴突重塑和再生,促进神经元修复和再生^[64]。研究表明,NGF和BDNF都被证明可以通过显著提高细胞内细胞死亡介质[如 β -淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)]的水平从而改善神经元细胞凋亡^[65]。刘启等^[66]、王高峰等^[67]发现针刺疗法可上调NGF、BDNF阳性细胞的表达,减轻脑缺血后神经元的损伤,从而促进神经功能的重建与恢复。

7 小结

本文通过文献整理发现,针刺治疗CPSP的机制复杂,包括可以修复神经纤维功能,调解信号分子、神经递质的表达,抑制炎症反应,改善突触可塑性,改善细胞自噬等,且效果显著也更加安全、不良反应少。但不同的针刺手法和介入手段对CPSP的治疗效果是否具有差异,这种差异是仅体现在效应强度,还是涉及其他的作用途径,都需要更加周密、全面、严格的设计,仍有待于进一步深入研究。因此,今后应在系统总结文献、经验的基础上,整理出不同针刺方法、留针时间、选取穴位等规律,为今后及时有效的治疗,确定针刺方案提供可靠的依据,提高镇痛效果,发挥针刺治疗CPSP的临床价值。◆

参考文献

- [1] MOHANAN A T, NITHYA S, NOMIER Y, et al. Stroke-induced central pain: Overview of the mechanisms, management, and emerging targets of central post-stroke pain[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(8): 1103.
- [2] OSAMA A, ABO HAGAR A, ELKHOLY S, et al. Central post-stroke pain: Predictors and relationship with magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potentials[J]. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*, 2018, 54(1): 40.
- [3] AKYUZ G, KURU P. Systematic review of central post stroke pain: What is happening in the central nervous system?[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2016, 95(8): 618-627.
- [4] KLIT H, FINNERUP N B, JENSEN T S. Central post-stroke pain: Clinical characteristics, pathophysiology, and management[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(9): 857-868.
- [5] LIU P, CHENG J, MA S, et al. Paeoniflorin attenuates chronic constriction injury-induced neuropathic pain by suppressing spinal NLRP3 inflammasome activation[J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(6): 1495-1508.
- [6] YE J, DING H, REN J, et al. The publication trend of neuropathic pain in the world and China: A 20-years bibliometric analysis[J]. *J Headache Pain*, 2018, 19(1): 110.
- [7] KOLTZENBURG M, SCADDING J. Neuropathic pain[J]. *Curr Opin Neurol*, 2001, 14(5): 641-647.
- [8] URITS I, GRESS K, CHARIPOVA K, et al. Diagnosis, treatment, and management of dejerine-rousseau syndrome: A comprehensive review[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2020, 24(9): 48.
- [9] HU H H, CHUNG C, LIU T J, et al. A randomized controlled

- trial on the treatment for acute partial ischemic stroke with acupuncture[J]. *Neuroepidemiology*, 1993, 12(2): 106-113.
- [10] 黄彩霞,夏静,邵雅楠,等.超短波理疗联合电针围刺法治疗脑卒中后肩手综合征的效果分析[J].*中华保健医学杂志*, 2020, 22(5): 490-492.
- [11] 李雅洁,田浩,安丽,等.醒脑开窍针刺法治疗丘脑痛:随机对照研究[J].*中国针灸*, 2017, 37(1): 14-18.
- [12] 王玉影,曹奕,陈倩倩,等.针灸通督法对缺血性脑卒中患者BMSCs的影响[J].*上海针灸杂志*, 2015, 34(2): 101-104.
- [13] HOSOMI K, SEYMOUR B, SAITOH Y. Modulating the pain network—neurostimulation for central poststroke pain[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(5): 290-299.
- [14] 刘杰,杨晓秋.定量感觉检查在神经病理性疼痛的应用研究进展[J].*中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(10): 768-773.
- [15] ZHANG R, ZHANG X, CHEN Y, et al. Current perception threshold testing in chronic ankle instability[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1): 453.
- [16] SCHAIBLE H G, RICHTER F, EBERSBERGER A, et al. Joint pain[J]. *Exp Brain Res*, 2009, 196(1): 153-162.
- [17] ONDARZA A B, YE Z, HULSEBOSCH C E. Direct evidence of primary afferent sprouting in distant segments following spinal cord injury in the rat: Colocalization of GAP-43 and CGRP[J]. *Exp Neurol*, 2003, 184(1): 373-380.
- [18] 王翠,张京兰.针药并用对卒中后中枢性疼痛患者痛觉和感觉阈值的影响[J].*上海针灸杂志*, 2022, 41(10): 964-969.
- [19] 何晓玲,刘乡,朱兵,等.强电针穴位对背角神经元镇痛效应广泛性的中枢机制[J].*生理学报*, 1995, 47(6): 605-609.
- [20] 徐嵘,关新民,王才源.辣椒素处理坐骨神经对大鼠痛阈和电针镇痛效应的影响[J].*针刺研究*, 1993, 18(4): 280-284.
- [21] YANG E S, LIP W, NILIUS B, et al. Ancient Chinese medicine and mechanistic evidence of acupuncture physiology[J]. *Pflugers Arch*, 2011, 462(5): 645-653.
- [22] HARBUZ M S, LIGHTMAN S L. Responses of hypothalamic and pituitary mRNA to physical and psychological stress in the rat[J]. *J Endocrinol*, 1989, 122(3): 705-711.
- [23] HALE K D, GHANTA V K, GAUTHIER D K, et al. Effects of rotational stress of different duration on NK cell activity, proinflammatory cytokines, and POMC-derived peptides in mice[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2001, 9(1): 34-40.
- [24] LIAMPAS A, VELIDAKIS N, GEORGIOU T, et al. Prevalence and management challenges in central post-stroke neuropathic pain: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(7): 3278-3291.
- [25] 戚素梅,刘红玉,马琳,等.掀针联合雷火灸治疗带状疱疹后遗神经痛[J].*中医药信息*, 2018, 35(5): 93-95.
- [26] LEE I S, CHEON S, PARK J Y. Central and peripheral mechanism of acupuncture analgesia on visceral pain: A systematic review[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 1304152.
- [27] QIAO L, GUO M, QIAN J, et al. Research advances on acupuncture analgesia[J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(2): 245-258.
- [28] 田浩,田永静,王兵,等.刺血拔罐对带状疱疹后遗神经痛患者血清P物质的影响[J].*中国针灸*, 2013, 33(8): 678-681.
- [29] 董桦,红义,王建伍,等.针刺治疗缺血性卒中恢复期头痛的疗效观察及机制研究[J].*中国针灸*, 2019, 39(11): 1149-1153.
- [30] 李绍康,廖伟东,赵洁,等.针刺对卒中恢复期相关性头痛患者血浆内源性阿片肽的影响[J].*针刺研究*, 2020, 45(12): 995-999.
- [31] 石宏,李江慧,吉长福,等.电针对偏头痛大鼠的皮层扩展性抑制以及对血浆降钙素基因相关肽、P物质含量的影响[J].*针刺研究*, 2010, 35(1): 17-21.
- [32] 姜波,李清美,于素清,等.女性偏头痛患者血浆中 β -内啡肽和P物质含量的定量分析[J].*中华神经科杂志*, 1999, (1): 59-60.
- [33] 耿强,王嘉,张健,等.针刺对慢性盆腔疼痛综合症患者血浆P物质和 β 内啡肽的影响[C]//中国医师协会中西医结合医师分会.2011·中国医师协会中西医结合医师大会论文集.北京:中国医师协会中西医结合医师分会,2011: 347.
- [34] 乔丽娜,王俊英,陈淑萍,等.电针“扶突”穴对颈部切口痛大鼠脊髓痛敏物质P物质及镇痛物质5-羟色胺1A受体等表达的影响[J].*针刺研究*, 2010, 35(2): 91-98.
- [35] TSAI H Y, LIN J G, INOKI R. Further evidence for possible analgesic mechanism of electroacupuncture: Effects on neuropeptides and serotonergic neurons in rat spinal cord[J]. *Jpn J Pharmacol*, 1989, 49(2): 181-185.
- [36] CHANG F C, TSAI H Y, YU M C, et al. The central serotonergic system mediates the analgesic effect of electroacupuncture on ZUSANLI (ST36) acupoints[J]. *J Biomed Sci*, 2004, 11(2): 179-185.
- [37] KIM S K, PARK J H, BAE S J, et al. Effects of electroacupuncture on cold allodynia in a rat model of neuropathic pain: Mediation by spinal adrenergic and serotonergic receptors[J]. *Exp Neurol*, 2005, 195(2): 430-436.
- [38] 韩济生.针麻镇痛研究[J].*针刺研究*, 2016, 41(5): 377-387.
- [39] 王馨.调神抑痛针刺法对卒中后中枢性疼痛引起的运动功能障碍恢复及血清IL-6、TNF- α 水平的影响[J].*国际医药卫生导报*, 2019, 25(9): 1350-1352, 1357.
- [40] 李航,王泽颖,王玉勇.卒中后中枢性疼痛的中西医研究进展[J].*湖南中医杂志*, 2022, 38(10): 195-199.
- [41] YANG F, LUO W J, SUN W, et al. SDF1-CXCR4 signaling maintains central post-stroke pain through mediation of glial-neuronal interactions[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 226.
- [42] AUSTIN P J, MOALEM-TAYLOR G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: Involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines[J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 229(1/2): 26-50.
- [43] MIKA J, ZYCHOWSKA M, POPIOLEK-BARCZYK K, et al. Importance of glial activation in neuropathic pain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 716(1/3): 106-119.
- [44] SHI Z M, JING J J, XUE Z J, et al. Stellate ganglion block ameliorated central post-stroke pain with comorbid anxiety and depression through inhibiting HIF-1 α /NLRP3 signaling following thalamic hemorrhagic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 82.
- [45] HU T, LU X Y, SHI J J, et al. Quercetin protects against diabetic encephalopathy via SIRT1/NLRP3 pathway in db/db mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(6): 3449-3459.
- [46] STEIN C, MILLAN M J, SHIPPENBERG T S, et al. Peripheral opioid receptors mediating antinociception in inflammation. Evidence for involvement of mu, delta and kappa receptors[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1989, 248(3): 1269-1275.
- [47] 陆大浩. SIRT1/NLRP3信号通路在电针治疗脑卒中后中枢性疼痛中的作用及机制研究[D].扬州:扬州大学, 2021.
- [48] WU Z, LIU Q. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with acupuncture on NLRP3 inflammasome and protease levels in patients with neuropathic pain[J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(7): 4699-4708.
- [49] KRAUSE T, ASSEYER S, TASKIN B, et al. The cortical signature of central poststroke pain: Gray matter decreases in somatosensory, insular, and prefrontal cortices[J]. *Cereb Cortex*, 2016, 26(1): 80-88.
- [50] VESTERGAARD K, NIELSEN J, ANDERSEN G, et al. Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain[J]. *Pain*, 1995, 61(2): 177-186.
- [51] APKARIAN V A, HASHMI J A, BALIKI M N. Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain[J]. *Pain*, 2011, 152(3 Suppl): S49-S64.
- [52] DU J, DENG Y, QIU Z, et al. Curcumin alleviates chronic pain and improves cognitive impairment via enhancing hippocampal neurogenesis in sciatic nerve constriction rats[J]. *J Pain Res*, 2021, 14: 1061-1070.
- [53] JIA Y Z, LI H T, ZHANG G M, et al. Electroacupuncture alleviates orofacial allodynia and anxiety-like behaviors by regulating synaptic plasticity of the CA1 hippocampal region in a mouse model of trigeminal neuralgia[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 979483.
- [54] DELLAROLE A, MORTON P, BRAMBILLA R, et al. Neuropathic pain-induced depressive-like behavior and

鸦胆子抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展

彭本钊¹, 严首春²

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 咸阳 712000)

摘要: 鸦胆子具有清热解毒、截疟、凉血止痢、杀虫、抗肿瘤, 外用消痔、腐蚀赘疣的功效, 其化学成分复杂, 药理作用丰富。现代药理学研究发现鸦胆子中含有多种生物活性成分, 包括苦木内酯类、苯丙素类、黄酮类、三萜类、甾体类、生物碱类、黄芩素、脂肪酸类和酚酸类等, 可通过多种途径显著抑制肿瘤黏附、增殖、转移、侵袭, 诱导肿瘤细胞分化和凋亡、抑制肿瘤组织血管的生成、阻滞细胞周期, 显著抑制肿瘤进展。鸦胆子对多种恶性肿瘤具有显著抑制作用, 包括结肠癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、食管癌、膀胱癌、白血病、骨肉瘤及肾细胞癌等。通过对鸦胆子的抗肿瘤活性成分和作用机制进行分析综合, 为鸦胆子抗肿瘤的深入研究和新药开发提供理论依据。

关键词: 鸦胆子; 抗肿瘤; 研究进展; 作用机制; 活性成分

中图分类号: R282.71

文献标志码: A

文章编号: 1673-842X(2024) 12-0213-08

Progress in the Study of Anti-tumor Active Components of Yadanzi (Bruceae Fructus) and Its Mechanism of Action

PENG Benzha¹, YAN Shouchun²

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China)

Abstract: Yadanzi (Bruceae Fructus) has the efficacy of clearing heat and detoxification, intercepting malaria, cooling blood and stopping diarrhoea, killing insects, anti-tumour, eliminating haemorrhoids externally and corroding warts, and the efficacy of its chemical composition is complex and rich in pharmacological effects. Modern pharmacological studies have found that Yadanzi (Bruceae Fructus) contains a variety of bioactive components, including bitter wood lactones, phenylpropanoids, flavonoids, triterpenoids, steroids, alkaloids, xanthophyll lignans, fatty acids, and phenolic acids, which can

基金项目: 陕西中医药大学校级项目(303-17102032046)

作者简介: 彭本钊(1998-), 男, 四川南充人, 医师, 硕士在读, 研究方向: 中西医结合肿瘤病的基础与临床研究。

通讯作者: 严首春(1970-), 男, 湖北天门人, 主任医师、教授, 博士, 研究方向: 肺癌发生发展机制研究、脓毒症肺损伤机制研究、5G+智慧急救系统关键技术研究。

- hippocampal neurogenesis and plasticity are dependent on TNFR1 signaling[J]. Brain Behav Immun, 2014, 41: 65-81.
- [55] KALLARACKAL A J, KVARTA M D, CAMMARATA E, et al. Chronic stress induces a selective decrease in AMPA receptor-mediated synaptic excitation at hippocampal temporoammonic-CA1 synapses[J]. J Neurosci, 2013, 33 (40): 15669-15674.
- [56] NAKAMURA H, KATAYAMA Y, KAWAKAMI Y. Hippocampal CA1/subiculum-prefrontal cortical pathways induce plastic changes of nociceptive responses in cingulate and prelimbic areas[J]. BMC Neurosci, 2010, 11: 100.
- [57] SOMELAR K, JURGENSON M, JAAKO K, et al. Development of depression-like behavior and altered hippocampal neurogenesis in a mouse model of chronic neuropathic pain[J]. Brain Res, 2021, 1758: 147329.
- [58] TYRTYSHNAIA A, MANZHULO I. Neuropathic pain causes memory deficits and dendrite tree morphology changes in mouse hippocampus[J]. J Pain Res, 2020, 13: 345-354.
- [59] NIKOLETOPOULOU V, PAPANDREOU ME, TAVERNARAKIS N. Autophagy in the physiology and pathology of the central nervous system[J]. Cell Death Differ, 2015, 22 (3): 398-407.
- [60] SINGH N, BANSAL M, PAL S, et al. COX-2/EP2-EP4/ β -catenin signaling regulates patulin-induced intestinal cell proliferation and inflammation[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 356: 224-234.
- [61] LIU W, SHANG G, YANG S, et al. Electroacupuncture protects against ischemic stroke by reducing autophagosome formation and inhibiting autophagy through the mTORC1-ULK1 complex-Beclin1 pathway[J]. Int J Mol Med, 2016, 37 (2): 309-318.
- [62] ZHENG L, LI X Y, HUANG F Z, et al. Effect of electroacupuncture on relieving central post-stroke pain by inhibiting autophagy in the hippocampus[J]. Brain Res, 2020, 1733: 146680.
- [63] 谷诗浓, 刘毓佳, 王振杰, 等. 基于细胞自噬探讨通督调神针法对缺血再灌注大鼠神经功能及 Beclin-1 蛋白表达的影响[J]. 针灸临床杂志, 2020, 36 (10): 64-68.
- [64] MITCHELL J J, PAIVA M, WALKER D W, et al. BDNF and NGF afford in vitro neuroprotection against ethanol combined with acute ischemia and chronic hypoglycemia[J]. Dev Neurosci, 1999, 21 (1): 68-75.
- [65] SHIMOHAMA S, OGAWA N, TAMURA Y, et al. Protective effect of nerve growth factor against glutamate-induced neurotoxicity in cultured cortical neurons[J]. Brain Res, 1993, 632 (1-2): 296-302.
- [66] 刘启, 梁丹丹, 许伶, 等. 针刺百会穴、风府穴对脑缺血损伤大鼠神经功能及 NGF、BDNF 表达的影响[J]. 河南中医, 2018, 38 (8): 1168-1171.
- [67] 王高峰, 李元哲, 张艳艳. 针灸通督法对缺血性脑卒中患者恢复期细胞生长因子的影响[J]. 山西卫生健康职业学院学报, 2020, 30 (2): 85-86.