

针刺镇痛原理

韩济生 著



脑 科 学 丛

**Mecha-
nisms of
Acupunc-
ture
Analgesia**



上海科技教育出版社

内 容 提 要

针灸疗法在中国的应用虽已有 3000 余年的历史,但对针刺镇痛原理的研究只是在本世纪 60 年代中期才开始。本书作者是我国第一代开展针刺镇痛原理研究的科学家之一,从事该项研究已有 30 余年的历史,并取得了丰硕成果。

针刺镇痛的研究是在国际学术界的痛与镇痛原理研究的背景下开展的,因此,本书首先对痛与镇痛原理的研究进展作一回顾,然后,从正常人体观察、动物实验和临床实践上,探讨针刺镇痛现象及其机制,对我国针刺镇痛原理的研究勾划出一个大致的轮廓。

全书共分 9 章:痛与镇痛机制研究的新进展,人体的针刺镇痛现象,针刺镇痛的动物实验研究,针刺镇痛原理研究的途径,中枢 5-羟色胺与针刺镇痛,中枢儿茶酚胺与针刺镇痛,中枢阿片肽与针刺镇痛,从针刺镇痛到针刺耐受,从动物实验回到临床实践。

责任编辑:王福康

封面设计:桑吉芳

脑科学丛书

针刺镇痛原理

韩济生 著

上海科技教育出版社出版发行

(上海冠生园路 393 号 邮编 200233)

各地新华书店经销 上海书刊印刷有限公司印刷

开本 850×1168 1/32 印张 8.375 字数 225000

1999 年 12 月第 1 版 1999 年 12 月第 1 次印刷

印数 1-3000

ISBN 7-5428-1976-3/R·123

定价:21.00 元

脑科学丛书编委会

顾 问:张香桐

主 编:杨雄里

副主编:吴智仁

编 委:(按姓氏笔划为序)

刁云程	万选才	王福康	甘思德
印其章	池志强	吕国蔚	朱培阁
乔健天	孙复川	寿天德	杜雨苍
李继硕	吴希如	吴建屏	何瑞荣
余启祥	陈宜张	杨雄里	金国章
周长福	周绍慈	赵志奇	胡国渊
郭爱克	曹小定	徐 科	梁之安
梅镇彤	韩济生	舒斯云	鞠 躬
濮紫兰			

序

人类被誉为“万物之灵”，这是因为人类具有高度发达的大脑。我们为什么能看到千姿百态、色彩缤纷的世界？为什么能听到悦耳动听的鸟的啼啭和动人心弦的音乐旋律？为什么有智力、能思维？为什么有喜怒哀乐？这些既是普通人十分关心的自然之谜，又是科学家们殚思极虑研究着的重大问题。探索和揭示脑的奥秘是当代自然科学面临的最重大的挑战之一。

人类对脑的探索已经有了漫长的历史，而在近三十年来取得了突飞猛进的进步。新发现、新成果接踵出现，使人目不暇接。脑科学在人类社会进步中正在起着越来越重要的作用，受到越来越广泛的支持。自本世纪 90 年代被命名为“脑的十年”以来，脑科学的面貌更是日新月异，已经成为一门自分子水平扩展至行为水平的统一的学科。而在脑科学发展的巨大洪流中，中国科学家们也作出了重要的贡献，在若干领域已经取得了具有国际先进水平的研究成果。

与脑科学这种飞速发展的情况相应，在国际上已有大量的论著问世。在我国，近年来脑科学研究已从各方面得到了有力的支持，1992 年《脑功能及其细胞和分子基础》项目列入国家科委组织的“攀登计划”是一个重要标

志。但是,反映国内脑科学研究成果的学术专著却寥若晨星。本世纪 80 年代中期,中国的脑科学家曾有组织出版脑研究专著的设想,但最终因经济原因而中途夭折。上海科技教育出版社怀着支持、推进我国脑科学研究的满腔热情,在 1995 年卓有远见地主动提出在“九五”期间出版一套《脑科学丛书》,从而实现了大家的夙愿。

我衔命担任了这套丛书的主编,深感责任重大。我国著名脑科学家、中国科学院院士张香桐教授不顾耄耋之年高兴地应邀担任了《脑科学丛书》的顾问,对《脑科学丛书》的编纂提出了许多指导性意见。1995 年 10 月在上海召开了第一次由我国许多脑科学专家参加的编委会会议,对《脑科学丛书》的出版宗旨、选题、读者对象等问题进行了深入的讨论,取得了共识。

《脑科学丛书》出版的主要目的是充分反映中国脑科学各个领域的研究成果,推进我国脑科学研究;其读者对象是生命科学领域的学生、教师、科研人员,以及临床医生。按照这一宗旨,我们已经请《脑科学丛书》的作者们对其所论述的主题提供必需的背景知识,在概述该领域的总体及最新进展的前提下,自然地把自己所领导的研究集体的研究成果融入其中,而避免过细地、繁琐地描述某人的研究工作。我们的意图是向读者展示脑科学的若干领域的“一片森林”,以及林中由我们自己培植的奇葩异草。

在《脑科学丛书》的选题上,我们既考虑到在脑科学中的重要性,也注意到该领域在中国的总体水平,内容涉及脑科学的许多重要领域,包括脑科学的总体进展,视觉、听觉、痛觉的神经机制,神经递质与脑功能的关系,针刺镇痛原理,脑功能的形态学基础,学习记忆的神经基

础,脑发育异常和损伤以及计算神经科学等。对于某些重要领域,由于某些专家工作过于繁忙,不克在近期内为《脑科学丛书》撰稿,不免有遗珠之憾。

《脑科学丛书》将在近期陆续出版,撰稿者均是相应领域的专家,他们中既有在脑科学领域中耕耘多年的资深专家,也有在国际上已崭露头角的青年学者。他们精心撰写,在繁忙的工作日程中如期完稿,上海科技教育出版社的王福康先生及有关编辑高质量地进行编辑加工,使书稿在短时间内及时付梓。他们的工作热情和效率令人感奋。此外,李葆明教授、陆丽芳小姐、林新小姐先后协助编委会在处理书稿方面做了大量卓有成效的工作,在此一并致谢。

现在,我们把这一集体劳动的结晶奉献给社会和读者,并热切期待着来自各方面的指正和评论。

杨雄里

于中国科学院上海生理研究所

1997 年国庆

前 言

针灸疗法在中国的应用已有 3000 余年的历史,它在保证中华民族的生存繁衍中发挥着重要作用。在中医药学的三个分支(中医、中药、针灸)中,针灸学占有相对独特的地位,它不是通过药物(化学成分)而是通过物理学方法来调整人体功能。但在理论体系上,它与中医学一脉相承,都受同样的哲学体系所指导;在实践中,它与中药相互配合,优势互补,共同达到治病、防病和保健的目的。

与中药相比,在人们的印象中,针灸疗法带有某种神秘的色彩,本世纪 50 年代末,“针刺麻醉”的出现,更将它的神秘色彩推向高潮。60 年代,针刺麻醉向国际公布,以及 70 年代初,美国总统尼克松访华时的随行记者在进行阑尾切除术后,用针刺解除术后疼痛的经历,经新闻媒体传播后,大大地提高了人们对针灸疗法的兴趣和关注。正是在这种背景下,60 年代中期,我国开始大规模地研究针刺镇痛原理,全国几乎所有医学院都参加了此项研究。当时笔者还只是一名 30 余岁的青年教师,作为针刺镇痛研究的第一梯队的参与者,30 余年来一直从事这一领域的研究工作。感谢“脑功能研究”攀登计划负责人杨雄里教授把《针刺镇痛原理》列为“脑科学丛书”的一个选

题,并建议由我执笔,我感到非常荣幸和感谢。

针刺的疗效很广,本书只涉及其镇痛作用;针刺镇痛的原理可以从多个方面研究,本书主要列出电生理学和神经化学方面的证据;即使在神经机制中,也只能列出主要的神经核团和通路,以及主要的神经递质和调质,力求能勾划出针刺镇痛的一个整体轮廓。

针刺镇痛的原理研究是在国际学术界的痛与镇痛原理研究的背景下进行的,两者互相促进,互相补充。因此,本书第一章对痛与镇痛的研究进展作一粗略介绍;然后进入从针刺镇痛现象的确定到机制的探讨;介绍从人体观察到动物实验,再回到临床实践的对针刺镇痛认识螺旋上升的发展过程。麻雀虽小,五脏俱全。解剖一只麻雀,目的是为了更具体地了解五脏的结构与功能;但解剖麻雀所得的知识不一定能代表大象的全貌,这又是它的不足之处,对此我表示深深的歉意。所幸的是,目前我国出版界处于空前繁荣的时期,不同作者、不同观点的出版物百花齐放,必将展现出一个万紫千红的真实世界。

我愿借此机会向我的同事王昕虹和许多同事及研究生,在本书原稿的文字处理中给予的帮助,以及本丛书主编、审稿人和出版社王福康先生所给予的大力支持和付出的辛勤劳动,致以最诚挚的感谢!

韩济生

1999年6月

目 录

第 1 章 痛与镇痛机制研究的新进展	1
§ 1.1 疼痛发生的机制	1
§ 1.2 痛觉的调制	7
§ 1.3 阿片受体与内阿片肽	12
§ 1.4 小结	21
第 2 章 人体的针刺镇痛现象	25
§ 2.1 针刺镇痛及其临床应用	25
§ 2.2 针刺镇痛的人体研究	28
§ 2.3 小结	39
第 3 章 针刺镇痛的动物实验研究	41
§ 3.1 动物实验的必要性和局限性	41
§ 3.2 大鼠实验	42
§ 3.3 家兔实验	47
§ 3.4 猫的实验	49
§ 3.5 猴的实验	50
§ 3.6 电针镇痛动物实验中的几个问题	51
第 4 章 针刺镇痛原理研究的途径	57
§ 4.1 针刺镇痛与经络	57
§ 4.2 针刺镇痛的神经生理学研究	61
§ 4.3 针刺镇痛的神经化学研究	70

第 5 章 中枢 5-羟色胺(5-HT)与针刺镇痛	79
§ 5.1 5-羟色胺(5-HT)	79
§ 5.2 改变中枢 5-HT 代谢对针刺镇痛的影响	81
§ 5.3 电针刺激对中枢 5-HT 代谢的影响	89
§ 5.4 中枢 5-HT 是实现针刺镇痛的重要物质基础	90
第 6 章 中枢儿茶酚胺与针刺镇痛	93
§ 6.1 儿茶酚胺功能	93
§ 6.2 中枢去甲肾上腺素(NA)与针刺镇痛	97
§ 6.3 中枢多巴胺(DA)与针刺镇痛	102
§ 6.4 电针刺激对中枢 NA 和 DA 代谢的影响	103
§ 6.5 中枢 5-HT 和儿茶酚胺调制针刺镇痛作用 的比较	105
第 7 章 中枢阿片肽与针刺镇痛	107
§ 7.1 阿片受体拮抗剂阻断针刺镇痛	107
§ 7.2 低频和高频电针镇痛由不同的阿片肽和阿片 受体介导	112
§ 7.3 中枢阿片肽镇痛作用的定位研究	125
§ 7.4 小结	143
第 8 章 从针刺镇痛到针刺耐受	149
§ 8.1 长时间电针引起针刺镇痛效果逐渐降低—— 针刺耐受现象	149
§ 8.2 针刺耐受的 5-羟色胺(5-HT)机制	152
§ 8.3 针刺耐受的去甲肾上腺素(NA)机制	154
§ 8.4 针刺耐受的 CCK 机制	156
§ 8.5 其他抗阿片物质与电针耐受	180
§ 8.6 小结	186
第 9 章 从动物实验回到临床实践	189
§ 9.1 无针的电针仪	189

§ 9.2 从针刺麻醉(AA)到针刺辅助麻醉(AAA)	198
§ 9.3 从针刺治疗急性痛到治疗慢性痛	204
§ 9.4 从针刺镇痛到针刺治疗阿片成瘾的研究	210
§ 9.5 针灸疗法的前景	217
参考文献	223

第 1 章 痛与镇痛机制研究的新进展

§ 1.1 疼痛发生的机制

1.1.1 疼痛是人的一种主观感受

国际疼痛学会专业名词委员会主席 Merskey(1979)写道:“疼痛是一种不愉快的感觉和情绪的体验,它与组织损伤同时发生,但有时实际上并无组织损伤,而是用组织损伤加以描述。”简而言之,疼痛是人的一种不愉快的主观感受。

世人都知道疼痛所带来的痛苦,急欲去之而后快;但从生理上讲,疼痛之功实大于过。有少数人生来就不知有痛觉,这样的人被火烫而不知躲避,创伤发生骨折而不去就医,由此即可看出,因创伤和疾病引起的“急性痛”对人体有警告和保护作用。但在临床上,常常看到病人长期患头痛、腰背痛、癌症痛等等。这种疼痛或病因不明,或了解了病因(如恶性肿瘤广泛转移引起的疼痛)又不能立即将其去除,此时痛的信号仍长鸣不止,这就失去了原有的“警告”作用,只能给人带来极度的痛苦,甚至产生“痛不欲生”的厌世之感。这种“慢性痛”正是医学界长期努力至今仍在与之斗争的一个难题。

从疼痛是人体的一种不愉快的“主观”感受的定义出发,自然

会引伸出至少两个结论:一是很难设计一种仪器对主观感受进行客观的测量。二是很难以人的主观感受来臆测动物是否有痛觉。套用“子非鱼安知鱼之乐”的句型,也可得出“子非鼠安知鼠之痛”的结论。但实际上,我们确实可以看到,当动物受到强烈的刺激时,都会发生躲避和嘶叫的反应。我们把这种情况称为“伤害感受”(nociception),意指机体对于伤害性刺激(noxious stimulation)发生了感受,继而引发防御性的反应。“伤害感受”不一定需要大脑的参与。例如,当一个人熟睡时,用高温或机械刺激其肢体的某一区域,虽未引起其惊醒,也会引起其肢体的回缩反应,这说明伤害刺激的信号已经到达了中枢神经系统的低级部位(脊髓),产生了伤害感受,并引发出防御反应,只是尚未到达大脑的意识领域,因此没有产生主观意识上的痛觉。

毫无疑问,人的主观感觉发生在中枢神经系统的高级中枢。通常情况下,痛觉是周围组织受到伤害性刺激时引发的一种中枢反应。但有时周围组织已经缺失(如肢体因病或伤而作截肢手术),而主观上仍会感觉与截肢前肢体受到损伤时相同的强烈疼痛,这说明截肢前发生的疼痛可以存留在脑的某一部位,反复“播放”而产生幻肢痛,这是一种典型的“中枢性”疼痛。

1.1.2 伤害性刺激及其传导神经纤维

机械的、电的、温度的、化学的刺激,当其强度增加到一定的程度时,都会刺激神经末梢,引起痛觉。传导痛觉的神经纤维有两类,一类是有髓鞘的神经纤维中最细的一类,即 A δ 纤维,传导速度为每秒几米;另一类是无髓鞘的神经纤维,即 C 纤维,传导速度 1m/s 左右。日常生活中,当躯体某处(如脚趾)受到强烈挤压时,同时刺激 A δ 纤维和 C 纤维,A δ 纤维传导的信息首先到达大脑,引起一阵疼痛,称为快痛。约 1s 后,C 纤维传导的信息到达大脑,引起又一阵疼痛,称为慢痛。快痛的特点是性质尖锐,定位明确;而

慢痛的特点则定位较差,激起更强烈的痛苦情绪反应,更为难忍。

传递伤害信息的神经纤维,有的感受强的机械刺激或强的温度刺激,但更多的是能感受多种伤害性刺激,称为“多觉性伤害感受器”。多种伤害性刺激可引起组织损伤。细胞受损伤破裂时,会释放出胞浆中的钾离子(K^+)和某些化学成分,包括血小板中所含的5-羟色胺(5-HT),肥大细胞中所含的组织胺等。组织发炎时,还可促进前列腺素(PGs)和白三烯的产生,这些都属于“致痛物质”(pain producing substance, PPS),可以刺激A δ 纤维和C纤维末梢,激发传入冲动,引起伤害感受。

传递伤害信息的A δ 纤维和C纤维把神经冲动从周围端传向脊神经节细胞和该细胞的中枢端,最终到达脊髓后角的第I层、第II层和(或)第V层。这些神经冲动是通过什么神经递质去兴奋脊髓后角细胞的呢?这是一个非常基本而又极其重要的问题。近年来,这个问题逐步得到明确。涉及的神经递质有两类:一类是兴奋性氨基酸(excitatory amino acid, EAA, 如谷氨酸),EAA可以作用于两种类型的EAA受体,即“NMDA受体”和“非NMDA受体”。第二类是肽类物质,其中最著名的是P物质(substance P, SP),它作用于NK-1受体。当NK-1受体与NMDA受体被同时激活时,两者产生协同作用,可引起强烈的疼痛(图1-1a)。

1.1.3 中枢通路

如果把初级传入神经元(脊髓后根神经节神经元)称为伤害信息传导通路的第一级,那么,第二级神经元就位于脊髓后角或三叉神经脊束核。后角按其细胞结构不同可分为10层(图1-1b)。特异性(专一性)的伤害感受神经元主要位于第I层,由此发出的投射神经纤维经脊髓丘脑束到丘脑的腹后外侧核,可根据伤害刺激的来源作明确的定位分辨。非特异性(既感受伤害性刺激,也感受非伤害性刺激)的伤害感受神经元主要位于后角的第V层,投射

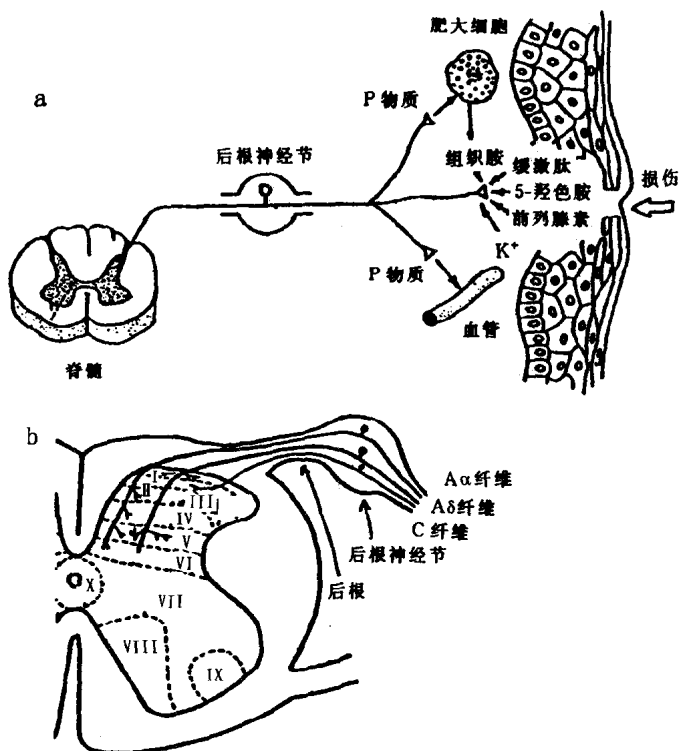


图 1-1 伤害信息的传导通路和传入神经纤维在脊髓后角中的分布

a. 损伤引起周围组织释放化学物质, 激活伤害性感受器; b. 脊髓后

角 Rexed 分层及各类传入神经纤维在各层中的分布

神经元主要经脊髓丘脑束到丘脑的板内核群, 也可经脊髓网状束和脊髓中脑束等投射到低位脑干网状结构, 其定位能力较弱, 但引起的情绪反应较强。由于其联系广泛, 具有明显的时间总和和空间总和能力, 所以痛觉生理中有许多貌似怪异的现象, 如牵涉痛(内脏痛误认为躯体痛)、痛觉过敏(hyperalgesia, 轻度痛刺激被认为重度痛)和痛觉超敏(allodynia, 非痛性机械刺激被认为痛刺激)等等, 都可从中得到部分解释。

疼痛的高级中枢位于何处? 目前还不能作出明确的答复。丘脑的某些核团(腹后外侧核、中央外侧核、束旁核等)肯定起着重要的作用, 大脑皮质的体感 I 区、II 区及眶额皮质、运动皮质等也都参与, 但尚未发现某一脑区专司痛觉。近来, 西安医科大学唐敬师、袁斌等进行了一系列工作, 证明丘脑中央下核在痛觉感受和痛觉调制中起着重要的作用^[1]; 张玉秋等提出丘脑中央下核可通过腹外侧眶皮质转达中脑导水管周围灰质, 对痛觉进行调制^[2]。Vallanueva 和朱兵等认为延髓背侧网状亚核是多种伤害性信息的汇聚点, 是最具希望的“痛中枢”所在点^[3]。迄今为止, 应用影象技术, 如正电子扫描术(PET)、功能性磁共振术(fNMR)等, 未能发现有某一恒定的脑区是疼痛的兴奋灶所在地。这提示痛觉是一种较原始的感觉, 是许多脑区协同整合的一种功能。近年来, 有些工作认为, 扣带前回在大脑各区中起着相对重要的作用。

近年来, 痛觉传导通路的研究由于方法学的进步有了不少新的发现。在神经元接受突触传递而兴奋时, 其基因表达也会发生改变, 其中改变最迅速的一组基因, 称为立即早期基因(immediate early genes, IEGs), 包括 *c-fos*、*c-jun* 等等, 可以用原位杂交法显示 *fos* 基因的信使 RNA (mRNA) 表达量的增加; 也可用免疫组织化学法显示其蛋白质产物, 例如 Fos 蛋白、Jun 蛋白等的出现, 作为神经元兴奋的指标。这些技术在疼痛传导通路的研究中发挥了重要的作用。

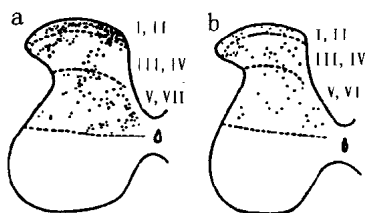


图 1-2 应用 Fos 蛋白作为细胞发生兴奋的指标, 研究伤害信息的传导通路^[4]

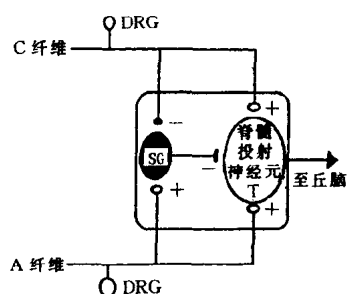
a. 大鼠足底注射福尔马林引起伤害感受反应时, 脊髓后角 Fos 阳性细胞分布以 I~II 层为最多。 b. 用辣椒素破坏 C 纤维作用后, 再给福尔马林, 后角 I~II 层和 V~VI 层的 Fos 阳性细胞数日锐减, 而 III、IV 层 Fos 阳性细胞数目并无明显

减少

一个明显的例子是,给大鼠后肢足底注射少量具有强烈刺激作用的福尔马林液体,动物会表现出明显的伤害感受行为。与此同时,在脊髓后角显示出广泛分布的 Fos 阳性细胞(图 1-2)。如预先用辣椒素敷于坐骨神经上,破坏传递伤害(痛)信息的 C 纤维,再注射福尔马林,则后角第 I~II 层和第 V~VI 层的 Fos 阳性细胞明显减少,而第 III~IV 层的 Fos 阳性细胞没有明显减少,表示 III~IV 层感受的是非伤害性刺激^[5]。

1.1.4 痛觉感受的闸门控制学说

痛觉发生的机制可以有多种认识。最简单的是:A δ 纤维和 C 纤维的末梢受到伤害性刺激,把冲动传向脊髓后角,引起后角细胞兴奋,产生“伤害感受”,进一步向高级中枢传递,产生痛觉。按此认识,有了伤害性刺激,必然产生痛觉,就如通上电流,一个灯泡会发光一样简单。但实际情况远非如此。例如,在战场上,有的人受了巨大的创伤可以不感到疼痛;有的人病肢虽已截除,但仍可感到有疼痛(幻肢痛)等等。1965 年,加拿大心理学家 Melzack 和英国



生理学家 Wall 合作,提出疼痛的闸门控制学说(Gate control theory),认为在中枢神经系统中,有许多部位可以对痛觉的形成进行调制;其中最重要的是位于脊髓后角第 II 层的脊髓胶状质(substantia gelatinosa, SG),其次是脑干的某些区域及其下行控制通路。

图 1-3 痛觉闸门控制

学说示意图^[5]

DRG:后根神经节神经元,SG:后角胶质层中间神经元;+:兴奋,-:抑制

Melzack 和 Wall 根据他们的实验资料设计了一个示意图(图 1-3)。在此图中的 A 纤维(非伤害性传入)和 C 纤维(伤害性传入)汇