

针灸治疗原发性痛经的基础研究进展及思考*

侯 艺¹, 常晓丽², 陈碧玮¹, 张丽丽², 刘宁宁³, 陈少宗^{2**}

(1. 山东中医药大学针灸推拿学院 济南 250355; 2. 山东中医药大学针灸研究院 济南 250355;

3. 山东中医药大学附属医院 济南 250014)

本文对针灸治疗类原发性痛经(PD)大鼠机制研究进行了系统回顾。针灸治疗PD的机制研究涉及内分泌、神经、免疫、代谢等多个层面的内容。但基础研究没有积极关注针灸治疗PD所遇到的临床问题,包括针灸治疗PD的取穴规律与腧穴-子宫关联机制研究、针灸治疗PD关键技术参数与针灸作用规律的研究等。针灸治疗原发性痛经的基础研究应当关注转化医学问题。

关键词: 针灸 原发性痛经 机制研究 基础实验 取穴规律

doi: 10.11842/wst.20221207002 中图分类号: R245 文献标识码: A

原发性痛经(PD)是指无任何器质性原因的疼痛,其特征性症状多为耻骨上区痉挛、绞痛性疼痛痉挛,多发生在月经后8-72 h内,随着月经量的增加,在最初几天内达到高峰,并且多数PD患者还会出现其他与月经有关的症状,包括背部和大腿疼痛、头痛、腹泻、恶心和呕吐^[1]。PD患病率占月经期妇女的45%-90%,其中有10%-25%的育龄妇女患有严重的PD^[2]。现代研究表明,前列腺素F_{2α}(PGF_{2α})的升高是导致痛经的主要原因,PGF_{2α}升高可导致子宫平滑肌、血管收缩,进而使内膜组织缺氧、缺血,降低疼痛阈值,引发痛经^[3]。

目前对于PD的治疗多采取口服激素以及镇痛类药物缓解疼痛,长期服用会影响患者正常生育功能,易出现胃肠道溃疡、充血性心力衰竭、贫血等不良反应^[4]。中医疗法历史悠久,早在《针灸甲乙经》中就有“女子胞中痛,月水不以时休止,天枢主之”的记载,针灸疗法逐渐凭借其简、便、验、廉以及无毒副作用等优势被大众所接受,成为其重要的治疗手段。针灸疗法涵盖针刺、穴位贴敷以及灸法等多种穴位刺激疗法^[5]。在中国以及其他国家,针灸已广泛应用于各种疾病,尤其是疼痛管理^[6],并且诸多临床研究表明,针

灸对于PD的治疗有着肯定的疗效^[7-9],众多学者结合临床在内分泌、神经、免疫、代谢等多方面多层次开展了大量基础研究工作,尤其是在调节内分泌功能方面,针灸通过调节前列腺素(PGs)、雌二醇(E₂)、黄体酮(P)、β-内啡肽(β-EP)、加压素(VP)等水平影响内分泌功能缓解子宫平滑肌痉挛等进而干预原发性痛经;而针灸对PD相关脑区中枢神经系统环路双向调节研究相对较少,针灸缓解PD引起的焦虑、抑郁等负面情绪的奖赏机制研究也较少,作用于外周神经的不同受体之间有无明确的交互作用尚不清楚等。考虑到对于其基础研究机制的系统整理较为缺乏,且没有积极关注到针灸治疗PD所需要解决的临床问题,例如针灸治疗PD关键技术参数与针灸作用规律的研究等,本文将对针灸治疗PD大鼠机制研究进行系统总结及综合整理,并就基础研究存在的问题进行了讨论,以期为基础研究提供更深入的研究思路的同时为临床治疗提供更加科学有效的治疗依据。

1 针灸治疗PD的基础研究

针灸治疗PD的基础研究主要体现在针灸治疗本

收稿日期:2022-12-07

修回日期:2023-04-22

* 国家科学技术部重点研发项目课题(2022YFC3500602):躯干部腧穴与靶器官特异性联系的横向机制研究,负责人:陈少宗;山东省自然科学基金青年项目(ZR2023QH041):基于背侧海马CA1-伏隔核谷氨酸能神经环路探讨电针治疗抑郁症的作用,负责人:常晓丽。

** 通讯作者:陈少宗,教授,博士研究生导师,主要研究方向:腧穴作用规律、针刺调节规律的现代针灸学研究及临床。

病的机制探索方面。

1.1 神经机制

1.1.1 中枢机制

针灸治疗PD的作用与中枢镇痛机制密切相关,主要是直接经中脑导水管周围灰质(PAG),或通过延髓吻段腹内侧部(RVM)向脊髓背角投射,这些部位也是中枢神经系统中痛觉调制下行抑制系统的重要组成部分^[10]。内源性阿片肽可在人体内自主合成,并且主要通过下行抑制通路发挥镇痛作用,根据其前体来源可分为内啡肽(EP)、脑啡肽(ENK)、强啡肽(DYN)和孤啡肽(OFQ)四类^[11]。EP中最主要的是 β -EP,其在脑内和脊髓发挥镇痛作用;ENK在脑内和脊髓大量分布并且镇痛范围较广;DYN在纹状体、杏仁核、下丘脑前区含量最高,脑干网状结构、脊髓亦有密集分布,其活性强于EP、ENK,内源性DYN与 κ -受体、 μ -受体相结合,参与中枢痛觉调制系统,发挥镇痛作用,研究表明通过 κ -受体、 μ -受体激动剂均可有效抑制子宫扩张引起的剧烈宫颈刺激反应,如小腹坠胀、痉挛疼痛等。DYN-干扰素融合蛋白作用于外周神经的神经末梢阿片类受体也可发挥镇痛作用^[12]。针刺可增加内源性阿片肽的释放,从而加快啡肽类在下丘脑以及垂体内的合成速度,啡肽类含量升高而达到镇痛作用^[13]。研究指出,类痛经大鼠PAG内 β -EP、ENK含量降低,针刺三阴交穴和悬钟穴可有效提高类痛经大鼠PAG内 β -EP、ENK含量以及 κ -受体的表达从而发挥中枢镇痛作用缓解痛经,而针刺非穴其含量与空白组相比则无明显差异,原因可能是从大鼠T₁₀-S₂发出的神经纤维构成盆丛支配大鼠子宫平滑肌,大鼠“三阴交”穴神经纤维起自L₃₋₆，“悬钟”穴神经纤维起自L₄₋₆,两穴与大鼠子宫属于同神经节段支配^[12,14]。5-羟色胺(5-HT)在中枢神经系统中主要分布在脑干的中缝核,是下行抑制系统参与镇痛作用的主要神经活性物质^[15]。类痛经大鼠下丘脑中5-HT含量明显降低,与针刺关元穴相比,秩边透水道穴位刺激后可明显升高下丘脑组织5-HT含量,提高大鼠中枢5-HT的合成率与利用率,可使抑制性神经递质的释放增多,起到中枢镇痛作用从而缓解痛经,为临床实施秩边透水道刺激法治疗PD提供了一定实验依据^[16]。也有研究显示5-HT及其受体通过脊髓-丘脑中央下核(Sm)-腹外侧眶皮层(VLO)-PAG-脊髓环路发挥镇痛作用^[15]。由于痛觉的多维性与复杂性,提出了内、外侧痛觉系

统的概念,研究认为痛觉包含感觉成分和情绪成分,分别由两条传导通路上传,信号由脊髓背角浅层痛觉特异性神经元发出,中间经丘脑中线、板内核群,最终投射到边缘系统(前扣带回、岛叶皮层)的传导通路为情绪传导通路,也称内侧痛觉系统,传导伤害性刺激的情绪成分。艾灸关元穴后右侧扣带回、左侧岛叶、前额叶部分脑区低频振幅(ALFF)值显著增高,推测对关元穴进行艾灸刺激可提高以上相关脑区内中枢性阿片类受体的可用度,并通过内侧痛觉系统的调节缓解原发性痛经患者的疼痛症状^[17]。神经影像学研究表明,PD患者杏仁核与内侧前额叶皮层、后扣带回皮层等纤维连接增加,而与左侧海马、腹侧被盖区(VTA)纤维连接减少甚至中断,并且VTA杏仁核纤维连接降低与PGs生成有关,这可能是导致痛经的原因之一,但是否参与针灸治疗PD的机制尚未阐明^[18]。

1.1.2 外周机制

β -EP、5-HT等物质在外周也同样发挥作用。 β -EP参与子宫功能的调节,卵巢中也可产生 β -EP,并释放到血浆中,血浆 β -EP浓度降低可能是引起PD的原因^[19]。研究指出,PD患者经期 β -EP水平明显降低^[20]类痛经大鼠模型中 β -EP水平亦明显降低^[21]。针刺刺激可使子宫内 β -EP含量明显增多,尤其在子宫肾上皮、表面上皮、基底层神经纤维、内膜间质这些组织结构,以致子宫蜕膜、收缩等功能活动趋于正常,从而使痛经得到缓解^[21]。P物质(SP)是广泛分布于细神经纤维内的一种神经肽,在中枢末端释放的SP与痛觉传递有关,外周伤害性感觉经传入纤维传至脊髓背角或脑干,释放SP,激活伤害感受神经元,向脑内痛觉中枢传递痛觉信息,支配子宫的T₁₀-S₂神经节段中有SP存在,该神经节段可通过释放SP抑制子宫平滑肌收缩而缓解痛经^[22]。类痛经大鼠血液中SP含量明显降低,对三阴交,血海,中极,关元穴进行针刺刺激,可有效升高血清中SP含量缓解痛经^[23]。5-HT在外周则是介导疼痛的炎症因子,是介导疼痛的一种重要的神经递质,同时也是一种强血管收缩剂和平滑肌收缩刺激剂,类痛经大鼠血清中5-HT水平明显升高,电针刺刺激三阴交、关元后,可降低5-HT水平缓解痛经^[24]。

1.2 内分泌机制

早期研究发现,原发性痛经的形成与内分泌物质有着较强的联系,其中参与子宫肌纤维收缩的脂类物质——PGs被认为是导致痛经的关键因素^[25-26]。月经

后期,卵细胞未受精,负责P生成的黄体萎缩,P水平降低,释放磷脂酶,磷脂酶水解磷脂产生花生四稀酸(AA),AA由环氧合酶(COX-2)途径代谢生成PGF_{2α}和前列腺素E₂(PGE₂)^[27]。PGF_{2α}对子宫螺旋小动脉壁上相应受体的作用与血清浓度呈正相关,血清浓度越高,子宫平滑肌、血管收缩越明显,内膜组织缺氧、缺血越严重,肌层中酸性代谢产物越容易堆积,疼痛阈值越低,更易引发痛经。PGE₂作用相反,可使非妊娠子宫内膜血管松弛,舒张子宫平滑肌^[28]。据报道,PD患者在月经期间的PGF_{2α}和PGE₂循环水平较高,且PGF_{2α}/PGE₂比值越高,痛经程度越严重^[29]。也有实验说明,PGF_{2α}可通过使神经末梢对疼痛敏感来降低疼痛阈值^[30]。谢海梅等^[31]研究发现,类痛经模型大鼠血清及子宫中PGF_{2α}及PGF_{2α}/PGE₂均高于空白组,PGE₂均升高,针刺三阴交后,血清及子宫组织中PGF_{2α}/PGE₂均下降,PGE₂均升高,镇痛效果较佳,并且强刺激镇痛效果要优于弱刺激,为临床治疗PD选择针刺刺激强度提供了一定的基础证据。COX-2是生成PGF_{2α}和PGE₂的重要因素,而COX-2的产生又受到核转录因子κB(NF-κB)信号通路的调节,机体受到刺激后,NF-κB被磷酸化易位至细胞核,与特定靶基因结合调控COX-2的表达^[32]。有研究指出,穴位埋线“三阴交”和“关元”能够抑制NF-κB活化,降低COX-2蛋白水平,从而有效调节PGF_{2α}水平缓解痛经^[33]。

有研究指出,PD患者血浆中缩宫素(OT)和VP浓度升高,可能是通过增加子宫肌层活动和减少子宫血流量产生疼痛^[34]。经证实,使用子宫OT、VP受体阻断物质阿托西班和SR 49059可有效抑制子宫肌层活动以及减轻疼痛从而缓解痛经^[35]。宋越等^[36-37]的研究显示针刺三阴交可使类痛经大鼠脊髓以及子宫中OT与VP的含量及其受体的表达降低从而达到缓解痛经的效果。

一氧化氮(NO)与内皮素(ET)、6-酮-前列腺素F_{1α}(6-Keto-PGF_{1α})和血栓素B₂(TXB₂)比例失调可使子宫平滑肌痉挛性收缩,致使子宫缺血导致痛经产生^[38]。NO与ET均为血管活性因子,二者相互调节、相互平衡,共同维持子宫肌层血管张力和血流量的稳定^[39];ET是由氨基酸组成的多肽,与主要分布于血管平滑肌上的ETA受体结合,产生收缩效应,使子宫平滑肌和肌层血管剧烈收缩,以致缺血缺氧而产生疼痛;NO经精氨酸通过一氧化氮合酶(NOS)催化产生,是体内的

气体信号分子,是内皮舒张因子的主要成分,可减轻ET和PGs等细胞因子引起的子宫平滑肌收缩,恢复缺血组织的血流供应,缓解痛经,同时NO也可升高中枢、外周神经细胞中环磷酸鸟苷(c-GMP)水平,后者抑制ET其中一种异构肽ET₁产生,ET₁可以抑制或促进NO生成,由此产生镇痛和致痛双重作用^[40]。电针相对穴“三阴交-悬钟”可降低类痛经大鼠子宫ET、NO含量及比值,减轻子宫平滑肌痉挛状态及胞宫疼痛,缓解痛经^[41]。实验研究表明,与直刺法相比,平刺法能够更显著地升高NO含量,从而发挥镇痛效果,为临床治疗PD选择何种毫针刺法能够更加显著地达到镇痛效果提供了实验依据^[36]。TXB₂和6-Keto-PGF_{1α}是由不稳定的生物活性物质血栓素A₂(TXA₂)和前列环素(PGI₂)转变而来的较稳定物质,TXA₂是由血小板微粒体合成并释放的一种具有强烈促进血管收缩和血小板聚集的生物活性物质,PGI₂血栓素的对抗剂,有抗血小板和舒张血管作用。TXB₂和6-Keto-PGF_{1α}通过对血小板内膜上的腺苷环氧化酶产生作用,以促进或抑制血栓形成,来对PD产生影响。电针三阴交穴可调节TXB₂/6-keto-PGF_{1α}比值,使血小板聚集概率降低以及防止血栓的形成,降低血管紧张性,改善血管痉挛状态,纠正血管内环境紊乱的效果,从而缓解痛经^[42]。也有研究显示,电针三阴交-悬钟穴能够较为明显的降低TXB₂的含量以及TXB₂/6-keto-PGF_{1α}的比值,从而调整血管舒张、收缩物质以缓解痛经^[43]。

月经周期以激素变化的循环模式为特征,其二者主要受下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴调控^[44],下丘脑通过分泌促性腺激素释放激素(GnRH),促进垂体分泌促卵泡生成素(FSH)和促黄体生成素(LH),进一步促进卵泡、黄体的生成,经信号指令后卵巢会产生E₂和P,最后E₂和P作用于子宫,痛经的产生与GnRH、FSH、LH等激素分泌紊乱有着密切联系,E₂升高会间接造成PGF_{2α}的合成与释放,致使子宫平滑肌痉挛导致痛经,P则对这一效应有拮抗作用,E₂和P的拮抗作用还可影响体内的其他激素的合成与释放如内源性阿片肽、VP、OT等间接造成痛经^[45]。对三阴交_(双)、关元、地机_(双)进行针刺刺激可通过抑制下丘脑中GnRH的表达来抑制垂体GnRH-R、FSH和LH分泌,降低E₂含量及其受体ER表达,升高P及其受体PR表达,表明针刺可能是通过调控痛经大鼠HPO轴的相关激素及其受体的表达缓解子宫平滑肌痉挛而发挥治疗作用^[46]。

1.3 免疫机制

研究发现,PD与神经-内分泌-免疫网络调控关系密切^[47-49],且免疫细胞产生的细胞因子和神经递质在痛觉调制过程中有着重要作用^[50]。T细胞根据分化抗原的不同可分为T淋巴细胞(CD3⁺)、辅助性T细胞(CD4⁺)和细胞毒性T细胞(CD8⁺),CD3⁺T细胞在整个月经周期中存在于子宫内膜,其数量在月经前增加^[51],研究指出,PD患者CD4⁺T细胞/CD8⁺T细胞的比值低。类痛经大鼠免疫器官胸腺和脾脏发生了明显的病理变化,并且CD4⁺、CD3⁺水平以及CD4⁺/CD8⁺比值低于正常组,对三阴交、关元以及秩边透水道针刺手法进行刺激,可对模型大鼠免疫功能有调节作用,改善胸腺和脾脏的病理变化,增强大鼠的机体免疫功能从而发挥镇痛作用缓解痛经^[52-53]。自然杀伤细胞(NK)来源于骨髓淋巴样干细胞,是机体重要的免疫细胞,子宫是NK细胞参与免疫应答的场所之一,NK细胞活性和数量增加时,能够减少PGF_{2α}在子宫内膜的聚集,缓解子宫平滑肌的痉挛减轻疼痛从而缓解痛经^[54]。秦中银等^[21]研究显示,类痛经大鼠NK细胞活性降低,对关元穴进行艾灸刺激后,NK细胞活性升高而缓解疼痛。

炎性细胞、炎性因子等同样在PD发生机制中有着重要作用^[55]。P具有抗炎作用^[27],月经后期,P水平下降,NF-κB通路激活,肥大细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和巨噬细胞等炎性细胞进入子宫内膜进行增殖、分化和激活等调节产生释放炎性因子^[51]。活化的巨噬细胞产生促炎细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素(IL)-1、IL6等,负责上调炎症反应,也有报道称,这些介质刺激PGs的合成或释放,使子宫肌肉过度收缩导致痛经,研究显示,与非痛经妇女相比,痛经妇女血浆IL6和TNF-α浓度更高^[56]。电针三阴交、关元穴可降低类痛经大鼠血清IL-2、TNF-α、IL-1等炎性因子水平,达到缓解痛经的效果^[24,57]。肥大细胞(MC)能够分泌组胺和5-HT,过量的组胺能够使毛细血管通透性增加,收缩子宫平滑肌,导致PD^[58]。瞬时受体电位辣椒素亚型1(TRPV1)是MC的上游表达受体,艾灸刺激神阙穴可下调TRPV1的高表达,降低PD大鼠子宫组织中MC数目及脱颗粒率从而达到治疗PD的目的^[59]。

1.4 其他因素

1.4.1 离子浓度

PD的产生可能与子宫出现缺血-再灌注损伤有关,并且其主要原因是Ca²⁺超载,痛经时,子宫会出

现缺血-再灌注损伤导致Ca²⁺大量涌入出现Ca²⁺超载,从而引起细胞膜受损,能量损耗导致子宫平滑肌痉挛出现痛经,并且临床常用Ca²⁺通道阻断剂治疗PD,效果较好^[60]。有研究认为,Mg²⁺减少能够引起PD,Mg²⁺能够将ATP酶活化,ATP酶水解ATP时可释放子宫肌收缩所需的能量,并且临床上也常根据Mg²⁺、Ca²⁺的比值治疗PD^[61]。针刺三阴交可降低Ca²⁺浓度,升高Mg²⁺浓度,松弛子宫平滑肌达到缓解疼痛的目的治疗PD^[31]。

1.4.2 氧化相关

子宫平滑肌收缩可引起肌间血管受压导致子宫内膜及肌层缺血产生过多自由基以及降低抗氧化物质血清超氧化物歧化酶(SOD)活性,引起氧化应激反应,激起自由基的连锁、增生反应,生成超氧自由基,丙二醛(MDA)则是这一自由基链式反应的最终产物,MDA释放增多,热休克蛋白(HSP70)降低,可进一步降低细胞膜的流动性,增高通透性,加重子宫内膜的损伤,使痛经加剧^[62-64]。HSP70具有清除氧自由基,提高细胞抗氧化的能力,对三阴交进行电针刺激可减轻子宫氧化应激反应,降低MDA含量和SOD活性,增加HSP70表达从而缓解痛经^[65]。

2 小结与展望

针灸治疗PD的机制研究所取得的上述成果具有重要意义,为针灸治疗本病提供了一定的生物学证据。但机制探索仅仅是基础研究的一个方面,针灸治疗PD的规律研究也是基础研究的重要内容之一。通过上面的总结可以看出,虽然有多种角度的机制探索,但这些工作并未积极关注针灸治疗PD遇到的临床问题,针灸治疗PD取穴规律、留针时间规律、针刺频次规律等都是针灸临床需要解决的问题,这都需要基础方面的积极互动与探索,而目前较少见到相关研究文献,可以说基础研究与临床需要解决的问题有一定的脱节。

2.1 需要深入研究针灸治疗PD的取穴规律与腧穴-子宫关联机制

腧穴-子宫关联机制研究有助于针灸治疗痛经取穴规律的认识和把握。腧穴-内脏相关效应规律研究逐渐成为针灸学应用基础研究的重要热点之一,主要总结为循经性规律与脊髓节段性支配规律,有较多的生物学以及临床实践证据表明,腧穴效应的节段性规律似乎具有更强的普适性、客观性^[66]。针灸治疗PD的

317篇文献中,涉及13条经脉和101个穴位,支配子宫的神经节段为 T_{10} - S_2 ,频次排名前10的穴位均集中分布在 T_{10} - T_{12} 和 L_2 - S_2 神经节段支配区内,根据现代针灸学的有关研究,正是这些常用穴位与子宫之间的神经节段联系奠定了其治疗痛经的神经生理学基础^[67]。上述实验研究中,较少从腧穴效应的节段性规律方面探讨以及设计针灸治疗PD的机制,在今后的研究中,应重视腧穴-内脏相关效应规律研究,为临床治疗PD提供更加科学的依据。

2.2 需要加强对针灸治疗PD关键技术参数与针灸作用规律的研究

现代针灸学认为针刺作用规律包括针灸针刺手法、针刺时间、针刺的时效以及针刺作用的双向调节,同时也是影响针刺疗效的主要干预因素^[68]。选择与病症相适应的针刺手法、针刺时间、留针时间、针刺频次以及取穴规律是提高针刺疗效的关键。针刺频次、针刺手法、留针时间和针刺时机在现代针灸学内被视为针刺治疗方案中的四大关键共性技术^[69-70]。团队前期研究表明,单刺十七椎和十七椎与多穴相比,留针20 min时,多穴组止痛效果更佳,但留针30 min内,止痛作用并未有明显的统计学差异^[71];也有学者的研究表明,单刺十七椎留针30 min的止痛效果要强于留针20 min^[72];郑敏等^[73]选取单刺关元与关元配伍三阴交相比,留针30 min内,两组在VAS评分方面无显著性差异,但在起针2 h内,关元配伍三阴交镇痛效果较为显著;选取适当延长留针时间、选择更适宜的取穴数量、频次等以达到更好的治疗效果,有待于进一步基础研究以及临床研究的证实。在上述类痛经大鼠的实验研究中,较少的提到针刺作用规律对痛经效应的机制,在今后的研究中,应增加此类的研究,为临床治疗痛经提供更加科学有效的治疗方案。

2.3 实验分组存在的问题

PD的产生多由神经、内分泌、免疫等多种因素失调从而刺激子宫收缩引发痛经,所以基础研究中多采用电生理等方法观察子宫平滑肌收缩程度以判断疗

效^[74]。电生理操作方法其中包括在腹部正中中线外约0.5 cm做开腹或纵行切口等处理,腹部正中左右穴位居多并且与本病相关的穴位也较多,开腹处理是否存在对穴位的刺激从而影响实验结果,绝大多数研究中并未提及,建议可在分组时可设手术对照组,即电生理方法观察子宫平滑肌收缩程度时只进行开腹处理不进行针灸治疗干涉进行对照,以提高实验结果的可靠性。

实验研究中,可选择家兔、大鼠、小鼠、豚鼠等动物进行痛经模型的制备^[75]。数据研究表明,PD模型制备以SD大鼠居多(50%),其次是Wistar大鼠(23.03%),具有成本低、生长繁育快、性周期稳定以及对于性激素反应较为敏感等优点^[76]。既往研究显示,豚鼠、家兔可用来观察离体或在体子宫收缩情况,但使用率较低^[77]。因此,本文对针灸治疗PD大鼠机制研究进行归纳总结。

针灸治疗PD的基础性研究,已从多角度、多层面开展了机制方面的探索,并取得了很多成果,但这方面的研究尚缺乏整体性、系统性,例如有些激素和神经递质在中枢水平发挥作用,有些则在外周水平发挥作用,有些则在中枢和外周同时发挥作用,这些激素和神经递质如何在同一水平或不同水平怎样以一种协调的模式参与针灸治疗PD,且针灸治疗PD在内分泌、神经以及免疫等机制方面并非独立存在,如何从整体或系统方面发挥作用,值得进一步深入研究,为优化临床治疗方案提供更加科学依据。

转化医学自20世纪末被提出后,逐渐受到国内外的关注,其基本特征是在多学科交叉合作的背景下,将临床所发现的问题进行基础研究,再转化到临床治疗,实现基础与临床的高水平的双向转化^[78-79]。针灸治疗可有效改善PD症状,但转化医学研究在针灸治疗PD的有关探索中未能得到积极体现,针灸治疗PD的基础性研究缺乏与临床的积极互动,针灸治疗PD需要解决的关键技术参数问题没有得到基础研究的关注,在今后的研究中,建议加大对以上问题的重视,进行系统且深入的研究,推动针灸临床以及基础研究的发展,提高临床治疗效果。

参考文献

- Smith C A, Armour M, Zhu X S, et al. Acupuncture for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4(4):CD007854.
- Iacovides S, Avidon I, Baker F C. What we know about primary dysmenorrhea today: A critical review. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(6):762-778.
- 徐嘉, 庞立健, 刘创, 等. 数据挖掘研究针刺疗法治疗原发性痛经的取穴规律及机制. *世界科学技术-中医药现代化*, 2017, 19(5): 804-810.

- 4 梁吉, 韩名媛, 罗铮, 等. 8种针灸疗法治疗原发性痛经的网状Meta分析. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(12):4593-4605.
- 5 陈碧玮, 陈少宗, 方剑乔, 等. 针灸治疗肠易激综合征的神经生物学机制研究进展及问题. 针刺研究, 2021, 46(10):885-892.
- 6 Yu W Y, Ma L X, Zhang Z, et al. Acupuncture for primary dysmenorrhea: A potential mechanism from an anti-inflammatory perspective. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:1-12.
- 7 Yang H, Liu C Z, Yang H, et al. Systematic review of clinical trials of acupuncture-related therapies for primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008, 87(11):1114-1122.
- 8 Helms J M. Acupuncture for the management of primary dysmenorrhea. *Obstet Gynecol*, 1987, 25(5):426.
- 9 Zhang F R, Sun M S, Han S S, et al. Acupuncture for primary dysmenorrhea: An overview of systematic reviews. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018:1-11.
- 10 Heinricher M M, Tavares I, Leith J L, et al. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev*, 2009, 60(1):214-225.
- 11 王成浩, 米文丽, 王彦青, 等. 运动镇痛的作用及机制研究进展. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(10):764-770.
- 12 任晓暄, 郭孟玮, 赵雅芳, 等. 电针对大鼠类痛经痛反应、脊髓 κ -受体表达及中脑导水管周围灰质脑啡肽和 β -内啡肽含量的影响. 针刺研究, 2012, 37(1):1-7.
- 13 刘芳, 郑翠红, 黄光英, 等. 针刺对痛经大鼠中枢及外周 β -EP含量的影响. 浙江中医杂志, 2008, 43(8):444-446.
- 14 Papka R E, Traurig H H, Schemann M, et al. Cholinergic neurons of the pelvic autonomic Ganglia and uterus of the female rat: Distribution of axons and presence of muscarinic receptors. *Cell Tissue Res*, 1999, 296(2):293-305.
- 15 梁宜, 方剑乔. 5-羟色胺痛觉调制与针灸镇痛相关研究. 上海针灸杂志, 2009, 28(8):492-495.
- 16 郝裕峰, 温进中, 金晓飞. 秩边透水道技术对催产素致痛经大鼠下丘脑5-羟色胺调控机制的实验研究. 山西中医学院学报, 2016, 17(6):11-12.
- 17 宋云娥, 徐放明, 唐成林, 等. 原发性痛经患者关元穴艾灸前后的静息态功能磁共振研究. 重庆医科大学学报, 2012, 37(9):753-758.
- 18 Shen Z F, Yu S Y, Wang M Y, et al. Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in primary dysmenorrhea. *NeuroReport*, 2019, 30(5):363-368.
- 19 李继俊, 王佩贞. 妇产科领域中的 β -内啡肽. 实用妇科与产科杂志, 1990, 3:155-156.
- 20 Sandner-Kiesling A, Eisenach J C. Pharmacology of opioid inhibition to noxious uterine cervical distension. *Anesthesiology*, 2002, 97(4):966-971.
- 21 秦中银, 陈盼碧, 杨雯雯, 等. 隔药灸关元穴对原发性痛经大鼠疼痛反应与血清 β -EP、子宫PGE₂/PGF₂ α 、脾脏NK细胞活性的影响. 中国中医急症, 2021, 30(10):1701-1704.
- 22 余青, 李德顺, 李云君, 等. 基于PGF₂ α 浓度变化研究当归川芎对抗原发性痛经小鼠子宫组织痉挛的机制. 云南中医中药杂志, 2015, 36(11):62-64.
- 23 张慧珍, 山书玲, 吴仲鑫, 等. 电针对原发性痛经模型大鼠血清中SP及PGF₂ α 的影响. 南京中医药大学学报, 2014, 30(4):389-392.
- 24 赵正芳, 唐纯志. 电针关元、三阴交对痛经模型大鼠血清IL-2、5-HT及P物质的影响. 环球中医药, 2017, 10(5):541-543.
- 25 French L. Dysmenorrhea. *Am Fam Physician*, 2005, 71(2):285-291.
- 26 Münster M. Schmerzhafter menstruation: Was steckt dahinter? *MMW Fortschr Med*, 2009, 151(51-52):43.
- 27 Barcikowska Z, Rajkowska-Labon E, Grzybowska M E, et al. Inflammatory markers in dysmenorrhea and therapeutic options. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(4):1191.
- 28 Dawood M Y, Khan-Dawood F S. Differential suppression of menstrual fluid prostaglandin F_{2a}, prostaglandin E₂, 6-keto prostaglandin F_{1a} and thromboxane B₂ by suprofen in women with primary dysmenorrhea. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2007, 83(1-2):146-153.
- 29 Richter O N, Bartz C, Dowaji J, et al. Contractile reactivity of human myometrium in isolated non-pregnant uteri. *Hum Reprod*, 2006, 21(1):36-45.
- 30 Harel Z. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors in the treatment of dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2004, 17(2):75-79.
- 31 谢海梅, 柳依江, 王培, 等. 针刺强度对类痛经模型大鼠镇痛效应、前列腺素及缩宫素含量的影响. 中医杂志, 2022, 63(5):475-480.
- 32 Pan W Y, Lin L, Zhang N, et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine against hypoxia-induced nervous system injury are related to inhibition of NF- κ B/COX-2 pathways. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(7):1179-1188.
- 33 唐文静, 王乙钦, 唐标. 穴位埋线对原发性痛经大鼠子宫组织前列腺素相关因子和核转录因子 κ B的影响. 针刺研究, 2020, 45(7):548-551.
- 34 Liedman R, Hansson S R, Howe D, et al. Endometrial expression of vasopressin, oxytocin and their receptors in patients with primary dysmenorrhoea and healthy volunteers at ovulation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 137(2):189-192.
- 35 Åkerlund M. Targeting the oxytocin receptor to relax the myometrium. *Expert Opin Ther Targets*, 2006, 10(3):423-427.
- 36 甘莹莹, 马良宵, 于文颜, 等. 平刺与直刺三阴交穴对寒凝证类痛经大鼠子宫微循环及NO、NOS的影响. 中华中医药杂志, 2021, 36(3):1663-1667.
- 37 宋越, 马良宵, 甘莹莹, 等. 直刺与沿皮刺“三阴交”对寒凝证类痛经大鼠精氨酸加压素及其受体的影响. 针刺研究, 2020, 45(11):895-901.
- 38 贺克, 刘姣, 李清, 等. 丹莪妇康煎膏对小鼠痛经模型的影响. 中药药理与临床, 2012, 28(3):106-108.
- 39 党海珍, 滕久祥, 彭芝配, 等. 九气拈痛胶囊对痛经大鼠子宫组织内皮素和一氧化氮影响的实验研究. 中国中医药科技, 2001, 8(3):150-151.
- 40 李兰芳, 解丽君, 李国凤, 等. 复方消经痛胶囊对痛经模型大鼠血清及子宫组织中MDA、NO、SOD、GSH-PX的影响. 河北医药, 2010, 32(5):530-532.

- 41 辛思源, 郭建恩, 徐大钊, 等. 电针“三阴交-悬钟”对类痛经模型大鼠子宫内皮素(ET)、一氧化氮(NO)的影响. 科技风, 2020, (25): 143-144.
- 42 李春华, 任晓暄, 嵇波, 等. 预先电针对实验性类痛经模型大鼠血浆血栓素 B2 及 6-酮-前列腺素 F1 α 的影响. 中华中医药杂志, 2012, 27(4):1038-1042.
- 43 辛思源, 杨志新, 郭建恩, 等. 电针“三阴交-悬钟”对类痛经模型大鼠血浆血栓素 B2(TXB2)、六酮前列腺素 F1 α (6-keto-PGF1 α)的影响. 科技风, 2020, (29):186-187.
- 44 Messinis I E, Messini C I, Dafopoulos K. Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle. *Reprod Biomed Online*, 2014, 28(6):714-722.
- 45 王芳. 隔药灸脐法对原发性痛经患者雌二醇、孕酮、前列腺素影响的临床研究. 济南: 山东中医药大学硕士学位论文, 2012.
- 46 刘芳, 熊瑾, 黄光英, 等. 针刺对痛经大鼠神经-内分泌影响的机制初探. 针刺研究, 2009, 34(1):3-8.
- 47 李革飞, 高美兰, 刘文珊, 等. 艾灸治疗原发性痛经作用机制研究进展. 上海针灸杂志, 2020, 39(4):508-513.
- 48 李玉婕. 肥大细胞功能对脐疗治疗寒凝血瘀型痛经的作用机制研究. 济南: 山东中医药大学博士学位论文, 2017.
- 49 潘亚辉, 李姝婧, 马玉宁, 等. 脐疗对寒凝血瘀型痛经大鼠扭体反应及神阙穴区 TRPV1 的影响. 时珍国医国药, 2018, 29(10):2556-2559.
- 50 Santoni M, Miccini F, Battelli N. Gut microbiota, immunity and pain. *Immunol Lett*, 2021, 229:44-47.
- 51 Salamonsen L A, Lathbury L J. Endometrial leukocytes and menstruation. *Hum Reprod Update*, 2000, 6(1):16-27.
- 52 李玲玉, 燕平, 金晓飞. 秩边透水道技术对原发性痛经模型大鼠 T 淋巴细胞亚群的影响. 针灸临床杂志, 2016, 32(3):70-72.
- 53 王黎, 鞠琰莉, 邴枣园, 等. 针刺治疗痛经的免疫机制研究. 广州中医药大学学报, 2007, 24(3):219-221.
- 54 He J, Xu Y, Yi M H, et al. Involvement of natural killer cells in the pathogenesis of endometriosis in patients with pelvic pain. *J Int Med Res*, 2020, 48(7):030006051987140.
- 55 于文颜, 马良宵, 田园, 等. 针刺治疗原发性痛经机制的研究进展及思考. 针刺研究, 2022, 47(8):724-727.
- 56 Kannan P, Cheung K K, Lau B W. Does aerobic exercise induced-analgesia occur through hormone and inflammatory cytokine-mediated mechanisms in primary dysmenorrhea? *Med Hypotheses*, 2019, 123:50-54.
- 57 罗绮薇, 张倩君, 郑泳霞, 等. 电针对实验性痛经大鼠血清 TNF- α 、IL-1 水平的影响. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(9):712.
- 58 Ortiz M I, Ponce-Monter H A, Mora-Rodríguez J A, et al. Synergistic relaxing effect of the paracetamol and pyrilamine combination in isolated human myometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 157(1):22-26.
- 59 李姝婧, 张晓宁, 马凤君, 等. 脐疗对寒凝血瘀型痛经大鼠神阙穴区肥大细胞的影响. 时珍国医国药, 2017, 28(9):2288-2290.
- 60 嵇波, 任晓暄, 赵雅芳, 等. 原发性痛经发病机制与防治研究述评. 中国现代医学杂志, 2008, 18(13):1856-1858.
- 61 李大剑, 周军, 刘春丽, 等. 自拟痛经宁对气滞血瘀型原发性痛经血清性激素、前列腺素及钙、镁的影响. 中医药临床杂志, 2012, 24(10):949-952.
- 62 Chung D, Caruso R L. Potential role for oxidative stress in 2, 2'-dichlorobiphenyl-induced inhibition of uterine contractions but not myometrial gap junctions. *Toxicol Sci*, 2006, 93(1):172-179.
- 63 李兰芳, 解丽君, 李国风, 等. 复方消经痛胶囊对缩宫素诱发大鼠痛经模型的镇痛作用. 中成药, 2009, 31(3):363-367.
- 64 蒲宝婵, 姜国云, 方玲. 原发性痛经疼痛因子及其关联性研究. 中华中医药学刊, 2014, 32(6):1368-1370.
- 65 李晓泓, 宋晓琳, 徐莉莉, 等. 即刻针刺和“逆针”三阴交穴对痛经大鼠子宫 HSP70、MDA 及 SOD 的影响. 中华中医药杂志, 2010, 25(11):1860-1863.
- 66 晁毓桥, 陈碧玮, 陈少宗, 等. 腧穴-内脏相关效应规律的再认识: 临床文献证据及其生物学机制. 针刺研究, 2023, 48(1):37-43.
- 67 杜帅, 陈少宗. 针灸治疗痛经的取穴组方规律与经验分析. 针灸临床杂志, 2012, 28(8):52-54.
- 68 陈少宗, 巩昌镇. 现代针灸学. 郑州: 郑州大学出版社, 2011:3-6.
- 69 巩昌镇, 杜广中. 现代针灸学的基本内涵与发展方向. 针灸临床杂志, 2021, 37(5):82-87.
- 70 陈少宗. 针刺作用时效关系研究的临床意义. 针灸临床杂志, 2008, 24(6):1-3.
- 71 陈少宗, 丛茜, 张秉芬. 针刺单穴、多穴治疗中度痛经止痛作用时效规律的比较. 中国针灸, 2011, 31(4):305-308.
- 72 郭苏爱, 郑光宪, 邓丽兴. 十七椎穴治疗原发性痛经时效性的临床观察. 中外医学研究, 2021, 19(12):130-132.
- 73 郑敏, 李玉侠, 范楠楠, 等. 关元与三阴交配伍针刺对原发性痛经镇痛效果的影响. 山东中医药大学学报, 2015, 39(6):527-528.
- 74 任晓暄. 电针不同穴位对实验性类痛经大鼠镇痛效应及其机理的研究. 北京: 中国中医科学院博士学位论文, 2010.
- 75 中华中医药学会, 中药实验药理专业委员会. 痛经动物模型制备规范(草案). 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19):20-24.
- 76 范星宇, 廖晓倩, 王梓仪, 等. 基于数据挖掘的原发性痛经动物模型分析. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2):166-174.
- 77 嵇波, 张露芬, 朱江, 等. 痛经模型建立和评价方法的思考. 中国药理学通报, 2008, 24(6):711-714.
- 78 景向红, 朱兵. 针灸的转化医学之路. 针刺研究, 2023, 48(1):14-17.
- 79 陈碧玮, 陈少宗, 刘存志. 针刺作用量-效关系研究与针灸精准治疗: 转化医学视角. 针刺研究, 2023, 48(1):32-36.

Basic Research Progress and Thinking of Acupuncture Treatment for Primary Dysmenorrhea

Hou Yi¹, Chang Xiaoli², Chen Biwei¹, Zhang Lili², Liu Ningning³, Chen Shaozong²

(1. College of Acupuncture and Massage, Shandong University of Chinese Medicine, Jinan 250355; 2. Institute of Acupuncture and Moxibustion, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355; 3. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014)

Abstract: The mechanism of acupuncture in treating primary dysmenorrhea (PD) in rats was reviewed. The research on the mechanism of acupuncture in the treatment of PD involves endocrine, nervous, immune, metabolic and other aspects. However, the basic research did not actively pay attention to the clinical problems encountered in the treatment of PD by acupuncture and moxibustion, including the rule of point selection and the correlation mechanism between acupoints and uterus in the treatment of PD by acupuncture and moxibustion, the key technical parameters of the treatment of PD by acupuncture and moxibustion and the rule of the action of acupuncture and moxibustion. The basic research of acupuncture treatment of primary dysmenorrhea should pay attention to translational medicine.

Keywords: Acupuncture, Primary dysmenorrhea, Mechanism study, Basic experiment, Regularity of Acupuncture Points

(责任编辑: 刘玥辰)