

脑科学技术在针刺研究中的应用*

张紫璇, 李少源, 王 瑜, 王艺霏, 赵亚楠, 荣培晶**

(中国中医科学院针灸研究所 北京 100700)

摘 要:近年来,脑科学是国际交叉科学研究的热点和前沿领域。技术是推动学科发展的重要工具。立足科学前沿及国家需求,脑科学技术也不断推动中医药现代化发展及脑科学研究与中医药特色疗法的紧密结合。针刺疗法是传统中医疗法中不可或缺的组成部分,“针刺治神”奠定了针刺疗法通过中枢整合体表刺激信息调制机体内环境稳态以发挥治疗作用的中医理论基础。探究针刺治疗疾病的中枢效应机制十分必要。目前,在针刺研究领域中,无论是临床研究还是基础研究,脑科学相关技术均得到了广泛应用。因此,本文主要以神经示踪、光遗传、化学遗传、膜片钳、脑微透析、功能磁共振成像、脑电技术为例,梳理了脑科学技术在针刺研究中的应用,旨在总结现有脑科学技术的特点,为脑科学技术创新及应用探究针刺的中枢效应机制提供新思路。

关键词:脑科学 技术 针刺 应用 效应机制

doi: 10.11842/wst.20210730003 中图分类号: R245 文献标识码: A

1 脑科学概论

大脑是人体结构和功能最复杂的组织器官,是支配人一切生命活动的最高中枢,也是所有思维活动的物质基础。研究大脑结构和功能的科学为广义的脑科学。狭义的脑科学就是神经科学,旨在了解神经系统内分子水平、细胞水平、细胞间的变化过程,以及这些过程在中枢功能控制系统内的整合作用而进行的研究。认识脑、保护脑、创造脑是人类脑计划发展的长期目标,以神经计算和类脑智能为代表的脑科学是当前国际科技前沿的研究热点^[1]。

自20世纪末开始,各国相继开展不同方向的脑科学研究,抢占脑科学前沿研究制高点。1997年“人类脑计划”在美国正式启动,旨在加速创新型神经技术的开发和应用,了解大脑和机体如何产生思维、情绪和感觉,帮助治疗脑功能紊乱患者^[2-3]。2013年欧洲委

员会启动欧盟脑计划,为基于信息通信技术的新型脑研究奠定基础,加速脑科学研究成果转化^[4]。2014年,日本为制作出结构和功能信息详细并且有利于深入认识人脑和脑疾病的大脑图谱,聚焦于非人灵长类动物的脑研究,发布脑计划^[5]。“中国脑计划”经历充分的前期探索和准备工作后于2016年发布。“中国脑计划”的总体布局为“一体两翼”,侧重以探索大脑认知原理的神经基础研究为主体,以发展类脑人工智能技术和探索脑重大疾病的诊断干预手段为应用导向,作为重大科技项目被列入国家“十三五”规划^[6]。2021年,“脑科学与类脑科学”再次被列入“科技前沿领域攻关”项目之一。

当前,在多学科交叉的时代背景下,中医药防治脑病的传统理论及生物学基础研究日趋紧密,新理念、新技术、新成果不断涌现,中医脑科学已成为中医药现代化的热点领域^[7]。

收稿日期:2021-07-30

修回日期:2022-02-18

* 国家科学技术部国家重点研发计划项目(2018YFC1705800):经颅-耳电刺激‘调枢启神’抗抑郁临床方案优化及效应机制研究,负责人:荣培晶;中国中医科学院针灸研究所基本科研业务费自主选题项目课题(ZZ20211803):经皮耳甲电针刺激抗抑郁脑内胆碱能机制研究,负责人:荣培晶;国家自然科学基金委员会中德合作项目(GZ1236):嘌呤信号在抑郁发病及针刺抗抑郁中的作用,负责人:荣培晶。

** 通讯作者:荣培晶,本刊编委,研究员,博士生导师,主要研究方向:针刺的脑效应机制研究。

中医针刺疗法是中医药的重要组成部分,也是中国古代科学的瑰宝。《素问·宝命全形论》:“凡刺之真,必先治神”,强调针刺治病必先调神,“治神”是针刺施治的前提与基础,在针刺治疗中居首要地位。中医认为“脑为元神之府”“得神者昌、失神者亡”,神为脑腑功能之本,中医学广义之“神”包含了现代医学的整体高级中枢神经系统^[8-9]。现代医学认为针刺调节机体整体机能的核心是中枢,针刺通过体表刺激将信息在脑内整合加工处理,由大脑经过“神经-内分泌-免疫”系统调节机体功能状态,达到治疗疾病的目的^[10]。

展望未来,日新月异的脑科学技术也将加速推动针灸脑科学研究,助力“中国脑计划”研究^[11]。

2 脑科学技术及在针灸领域的应用

技术的创新和发展是解析人类健康秘诀的重要工具,新技术比新概念更能推动科学新方向。

因此本文从基础和临床两方面对部分脑科学相关的技术在针刺研究中的应用进行梳理,包括:神经示踪技术、光遗传学技术、化学遗传学技术、膜片钳技术、脑微透析技术、功能磁共振成像技术及脑电技术。

2.1 神经示踪技术

神经示踪技术的主要原理是利用示踪剂可随神经元轴浆运输逆向或顺向跨突触追踪神经,常见示踪剂包括辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP),荧光类示踪剂、霍乱毒素亚单位B(cholera toxin subunit B, CTB),嗜神经病毒等^[12-13]。早在20世纪80年代,陶之理等就采用HRP法探究胃交感传入的节段性问题,以探讨体表内脏相关学说的形态学基础^[14]。

有研究采用CTB逆向标记追踪电针督脉激活的脊髓神经传入通路,结果发现电针刺激督脉可以刺激背根神经节细胞的脊神经分支,进而增加降钙素基因相关肽从脊髓传入末梢释放,作用于突触后脊髓神经元^[15]。孙莉等将逆行示踪病毒PRV-152注射到大鼠人迎穴,镜下观察下丘脑及延髓平面的染色情况,发现针刺人迎穴可能是通过增加相关轴浆运输敏感性实现降压效果^[16]。王浩等发现顺行示踪病毒(rAAV-EF1 α -DIO-mcherry-WPRE-pA)在小鼠脑切片杏仁中央核区(central amygdaloid nucleus, CeA) γ -氨基丁酸(GABA)能神经元胞体大量表达,并且在下丘脑室旁核(PVN)发现有病毒表达的投射纤维,提示CeA到

PVN有直接的纤维投射,电针胃俞募配穴对胃功能的调控可通过CeA^{GABA}-PVN环路实现^[17]。张凤等使用伪狂犬病毒(PRV)探究正常和病理状态下“关元”穴针刺信号从穴位到神经中枢的通路及电针的影响,结果显示去卵巢组(OVX)大鼠相关核团PRV免疫阳性细胞数量明显减少;干预后(OVX+EA)组阳性细胞数明显增加,提示针刺“关元”可促进原有神经结构的恢复^[18]。柳申滨等应用神经环路研究解释针灸穴位作用机制,发现特异性蓝光激活足三里(ST36)PROKR2^{Cre}神经纤维诱发迷走神经放电,抑制炎症风暴,显著提高存活率,提示PROKR2^{Cre}标记的DRG感觉神经元在低强度针刺激活迷走神经-肾上腺抗炎通路中发挥作用^[19]。

针刺研究领域应用神经示踪技术,旨在揭示支配腧穴和脏腑的神经纤维的起源及投射,并从神经通路的角度深入研究针刺信号转导的作用途径^[20]。

2.2 光遗传学技术

20世纪初,Deisseroth将光遗传学技术应用到神经科学领域^[21]。该技术主要原理是利用细菌/绿藻视通道蛋白感受不同波长的光学刺激,使某一特定类型的神经元被抑制或激活,从而特异性地调控这些神经元诱发的行为活动。该技术可以直观反应大脑不同神经元群体间的相互作用,对突触传递信息进行整合,以全面了解与行为相关的神经网络功能^[22]。

Kim等运用光遗传学技术阐释杏仁核多巴胺信号系统在针刺治疗药物成瘾的具体作用^[23]。该团队还发现对吻内侧被盖核(rostromedial tegmental nucleus, RMTg)进行光遗传学抑制可减弱针刺减少急性可卡因诱导的行为活动和多巴胺释放^[24]。

光遗传学是基因遗传学技术与光学技术有机结合的一种新型技术,可以在毫秒级的时间尺度上对靶细胞进行光学调控,进而精准调节特定类型神经细胞的活动,控制神经元之间的信息传递,以探究关于神经环路调节机制及相关性的问题^[25-26]。该技术具有非侵入性、高时空分辨率、高空间特异性、基于遗传学方法控制神经元活动的特点,因此可用于阐明大脑不同核团、神经元群体及神经环路在针刺信号中的作用机制^[27]。

2.3 化学遗传学技术

化学遗传学技术也是20世纪初新兴的生物工程技术,利用遗传学原理,通过生物活性小分子与蛋白相互作用,在1 min - 1 h不等的时间尺度上调控特定

类型的神经细胞的活动,以实现神经元活动的药理学远程控制^[28-29]。

化学遗传学技术可应用于针刺镇痛方面,研究显示对小鼠清蛋白(parvalbumin, PV)中间神经元的化学遗传激活可以减轻慢性炎症性疼痛的焦虑样行为,电针增加模型大鼠PV中间神经元数量,化学遗传抑制前扣带回皮层(anterior cingulate cortex, ACC)中的PV中间神经元逆转了电针的镇痛和抗焦虑作用,因此认为电针是通过上调ACC中的PV中间神经元来改善慢性炎症性疼痛及伴发的焦虑样行为^[30]。李熯等探究腹外侧导水管周围灰质(ventrolateral periaqueductal gray, vIPAG)参与电针镇痛的神经细胞亚型,发现vIPAG的GABA能神经元的化学抑制复制电针的镇痛作用,GABA神经元能的化学激活仅部分减弱电针作用,联合谷氨酸能的化学激活则有效减弱电针作用,明确了vIPAG中不同类型的神经元在针刺镇痛中的作用不同^[31]。

当然,大部分研究多采用化学遗传学与光遗传学、免疫荧光等技术相结合探究行为学背后的神经机制或针刺效应机制^[17,32]。

2.4 膜片钳技术

膜片钳技术是一种记录细胞膜离子通道电生理活动的技术,为解决生物信息的跨膜信号转导问题提供先进方法。全细胞膜片钳技术还可以对脑片上目标神经元进行荧光标记,观察离子通道电流活动后经过处理的神经元胞体和部分突起的结构,为实验提供形态学依据^[33]。

膜片钳技术是研究针刺机理的有力工具^[34]。细胞信号转导理论对于解释针刺效果和作用的机制至关重要,细胞之间的通讯依赖于细胞膜中的受体和离子通道^[35]。使用膜片钳技术实时分析针刺时穴位三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)对P2X3受体作用引起的细胞膜电流变化,以探究针刺信号启动机制^[36]。韩林等采用单细胞膜片钳技术记录大鼠海马椎体神经元三磷酸腺苷敏感性钾(ATP-sensitive K⁺ channels, K_{ATP})通道电流曲线,发现电针组K_{ATP}通道开放时间、开放概率明显减小,提示针刺对抗脑缺血再灌注损伤的机制可能与调节K_{ATP}通道开放活动相关^[37]。刘文健等采用脑片膜片钳技术记录小鼠海马谷氨酸能神经元兴奋性及验证病毒功能性,发现电针可以增加海马谷氨酸能神经元兴奋性,小鼠进食量及胃排空率显著提高^[33]。黄丽等发现针刺预处理可减轻脑

缺血早期大鼠浦肯野细胞动作电位峰间距缩短,编码精确性降低和阈电位降低的程度,对缺血性脑中风起一定的保护作用^[38]。

目前赵启立团队将膜片钳技术和人工智能结合,发展面向清醒动物脑科学研究的机器人化膜片钳系统,以期加速推进脑科学离子通道研究,促进相关神经系统疾病致病机理和治疗方法研究^[39]。

2.5 脑微透析技术

脑微透析是一种对组织损伤相对较小,灵敏度较高的可用于检测大脑中各种生物分子包括神经递质、激素及其他小分子的分布和动态变化过程的技术,可以在基本不干扰机体生理活动的条件下进行实时在体取样,探针可以直接放置到目标组织,采样过程可以持续数小时甚至数天,且微环境不发生重大变化^[40]。其主要原理是通过对插入生物体内中的微透析探头在非平衡条件下进行灌注,物质沿浓度梯度逆向扩散,使被分析物质穿过膜扩散进入透析管内,并被透析管内连续流动的灌流液不断带出,从而达到活体组织取样的目的。

脑微透析技术有利于观察针刺干预下机体内部动态变化规律及效应持续时间,以进行针刺机理研究^[41]。刘存志等发现针刺足三里和百会可促进大鼠海马多巴胺及其主要代谢物的释放,逆转血管闭塞模型大鼠的认知缺陷^[42]。刘婧等发现针刺水沟穴使脑缺血大鼠纹状体透析液中谷氨酸(glutamic acid, Glu)及乳酸(lactic acid, Lac)含量显著降低,针刺通过调节急性脑缺血诱发的远隔脑区递质及能量代谢紊乱,改善全脑神经细胞损伤^[43]。有研究使用微透析对接受常规针刺治疗的人类受试者的组织间液进行采样,明确了腺苷在针刺镇痛中的作用^[44]。

脑微透析技术发展迅速,应用广泛,因其实时、在体、在线的特点为监测针刺引起的神经精神疾病脑内微环境代谢状态变化,探索针刺治疗神经精神疾病的机制提供更多可能。

2.6 功能磁共振成像技术

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是根据各个脑区不同的血液氧合状态引起T1、T2加权信号差异成像的动态可视化技术,为人类脑功能的亚毫米级研究提供支持^[45-46]。fMRI作为最精确的影像检查技术之一,与针刺医疗紧密结合已广泛应用于针灸学研究领域,以探究针刺即时效应和后遗效应的脑功能连接变化,进而阐释针刺的脑效应

机制^[47]。

早在1997年,许健生等就利用fMRI技术阐释了“面口合谷收”的针刺脑效应机制^[48]。还可以采用fMRI技术揭示针刺穴位的特异性,有研究显示与假刺激相比,针刺合谷和足三里可特异性激活下丘脑和伏隔核并且负激活前扣带回皮质、杏仁核和海马复合体^[49]。针刺临床疗效取决于得气与治神,影响针刺镇痛的因素包括针刺得气、假针刺的安慰剂效应、医患交流及患者的期望,这些因素激活脑内不同区域因而产生不同的镇痛效果^[50]。fMRI结果显示电针通过刺激耳甲部内脏代表区,进而激活迷走神经发挥抗抑郁效应,可能是通过孤束核-边缘叶-脑默认网络介导的^[51]。采用fMRI结合机器学习的方法,对腰痛患者的脑功能连接进行自动筛选,结果发现针刺治疗腰痛的疗效与内侧前额叶和其他脑区之间的功能连接相关^[52]。赵婷等发现健脑安神针刺治疗可增强左侧背侧、右侧腹侧、左侧腹侧尾状核与脑区的连接强度进而有效改善失眠患者的睡眠质量^[53]。

fMRI具有可精确定位的时空分辨性,凭借其独特的形态和功能显像技术,可以无创的显示人脑的结构和机能及疾病的演变过程,实时、直观的观测针刺经穴刺激时效应脑区的精确定位及病理生理功能的变化规律,结合多样化数据处理方法,以功能分化和功能整合为处理原则,为针刺神经调控机制的研究提供更广泛的理论支持^[54]。但fMRI的分辨率太低,也难以观察分子,无法操纵分子和细胞的活性,从而不能在分子和细胞水平研究功能。

2.7 脑电图技术

脑电图技术是用现代电子放大技术,在头皮上放置电极描记出大脑神经元的自发生物电活动,借助脑电图仪放大记录的脑电波形。脑电技术应用于临床可对局限病种进行辅助诊断,随着医学发展,脑电信号还可以作为脑功能训练的生物反馈治疗技术^[55]。

脑电图技术同样可以用于针刺效应研究,实时采集针刺穴位诱发的某个脑区的脑电信号,以探究穴位脑功能效应靶点^[56],还可以作为针刺机制研究的分析方法。为了研究针刺对大脑活动的调节作用,在针刺前、针刺和针刺后三种状态下,记录针刺足三里穴位诱发的多通道脑电图信号,结果显示在针刺状态下,delta和alpha波段的同步段明显高于针刺前状态,针刺后delta和alpha波段脑电功率显著增加,且alpha波段保持高同步度,提示delta和alpha波段的功能网络

是小世界网络,针刺提高了功能网络的小世界网络效率^[57]。有研究对异常脑电图癫痫患者进行针刺治疗,观察针刺对患者针刺治疗前后脑电图的即时影响,结果显示,较针刺前,针刺后脑电图的痫样放电次数明显减少,对波幅影响并不明显^[58]。利用脑电图技术观察针刺治疗前后持续植物状态患者脑电图分级变化,发现醒脑开窍针刺法影响患者脑电图,且患者的持续植物状态与脑电图分级呈负相关,因此可通过对持续植物状态患者脑电图进行分级,以期对患者促醒有临床指导意义^[59]。

脑电图技术因其突出的时间分辨率、非侵入性的特点,可将临床表现及同步的脑电图记录对照分析,更准确的判断发作性质及类型,同时可及时发现并排除各种干扰伪差及电极故障。无论是基础还是临床研究,该技术在针刺研究中的应用都在中枢层面上很好地揭示了针刺作用机制^[60]。

3 展望

近年来,作为科技创新发展的战略重点,脑科学已成为多学科交叉的重要前沿领域,与此同时,随着各国脑计划的实施,国家对脑科学研究领域支持力度的增加,科研工作者也在围绕中国脑计划的研究方向整合技术资源、交叉融通,共同推进脑科学基础研究和转化应用。脑科学领域的科技进入飞速发展期,涌现了一批在脑科学方面、脑机接口方面及儿童脑智开发等方面的技术成果,脑科学相关技术也不断更迭发展,助力学术前沿进展。中医药作为我国的传统医学,也日益成为攻克神经精神疾病的有效工具。随着“中国脑计划”的提出,为立足科学前沿,聚焦国家与社会需求,推动中医药现代化与脑科学研究结合,研发出具有国际影响力的中医药新方法,应充分整合现有脑科学技术方法应用于探究中医药疗效及中枢效应机制当中。

本文仅对部分与针刺研究相关的脑科学相关技术进行了梳理,并不全面。每个脑科学相关技术均有优点与不足。神经示踪技术从神经环路形态学的角度为针刺中枢效应提供可视化证据,但结果多受示踪剂本身特性影响^[61]。光遗传与化学遗传影响神经环路功能,这两项技术可实时动态监测针刺干预在活体细胞内对细胞信号的调控,观察神经环路功能变化引起的行为学改变,进而阐明针刺的中枢机制,但光刺激

与化学刺激也会对组织造成损伤或代谢产物引发不良反应^[62]。膜片钳技术可通过细胞膜离子通道的电学变化从电生理学的角度阐明针刺的神经保护作用,但对于针刺的中枢效应机制研究来说,相关的离子通道并不唯一,与研究者选择密切相关^[63]。脑微透析技术为脑科学基础研究中常用技术,可活体动态监测针刺引起的脑深部微小区域小分子物质代谢的实时变化,但因该技术为创伤性操作,会引起脑组织损伤产生瘢痕,所以成功率不高^[64]。神经影像学方法应用于针刺领域可检测病理状态下针刺引起的动态大脑活动,以确定参与针刺调制的脑网络,但无法预测针刺疗效,需结合大样本量的临床及神经影像学数据,才能在个体层面提供具体的临床指导^[65]。且功能磁共振成像技术不能区分不同亚型的神经细胞的生理功能。以上

提到的脑科学相关技术方法均已基本成熟,并广泛应用于针刺治疗疼痛^[45,50]、药物成瘾^[24]、癫痫^[58]、抑郁症^[51]、失眠^[53]等脑疾病中。

然而,随着人工智能飞速发展,脑机接口迎来空前机遇,闭环神经调控技术日益进步,多学科交叉发展形势日趋激烈,如何将这些现代化医疗技术与针灸研究结合在一起是未来发展的方向,也是推动中医药现代化,针灸脑科学发展的必经之路。多种技术的联合应用以及多学科的研究进展也将会成为针刺研究领域的关键所在。

综上所述,技术是推动学科飞跃发展的重要工具。因此未来应注重发展探究脑科学的新技术、新方法,以期阐释针刺治疗疾病的中枢效应机制提供新思路。

参考文献

- 1 王东辉,吴菲菲,王圣明,等.人类脑科学研究计划的进展.中国医学创新,2019,16(7):168-172.
- 2 Van Essen D C, Smith S M, Barch D M, et al. The WU-Minn human connectome project: an overview. *Neuroimage*, 2013, 80:62-79.
- 3 Insel T R, Landis S C, Collins F S. Research priorities. *The NIH BRAIN initiative. Science*, 2013, 340(6133):687-688.
- 4 The Lancet Neurology. The Human Brain Project: mutiny on the flagship. *Lancet Neurol*, 2014, 13(9):855.
- 5 Cyranoski D. Marmosets are stars of Japan's ambitious brain project. *Nature*, 2014, 514(7521):151-152.
- 6 Poo M M, Du J L, Ip N Y, et al. China brain project: basic neuroscience, brain diseases, and brain-inspired computing. *Neuron*, 2016, 92(3):591-596.
- 7 本刊编辑部.中医药现代化与中医脑科学研究.世界科学技术-中医药现代化,2018,20(6):815-818.
- 8 王文远.“凡刺之真,必先治神”是针刺的核心.中国针灸,2009,29(2):87-90.
- 9 许军峰,卞金玲,吕建明,等.国医大师石学敏院士对中医的贡献——创建中医脑科学.上海针灸杂志,2016,35(1):4-7.
- 10 龙贤齐,姜会梨,任秀君,等.穴位配伍作用的神经体液及免疫机制研究进展.针刺研究,2015,40(4):314-318.
- 11 荣培晶,王瑜,许能贵.脑科学研究助力针灸发展.针刺研究,2019,44(12):859-862,866.
- 12 Yin J B, Liang S H, Li F, et al. dmPFC-vIPAG projection neurons contribute to pain threshold maintenance and antianxiety behaviors. *J Clin Invest*, 2020, 130(12):6555-6570.
- 13 张悦,王俊英,李少源,等.常用工具病毒在针刺脑效应研究中的应用前景.中国针灸,2021,41(2):205-209.
- 14 陶之理,王良培,张祖萍,等.胃交感传入神经元的节段性(HRP法的研究).针刺研究,1981(3):227-234.
- 15 Xu H, Yang Y, Deng Q W, et al. Governor vessel electro-acupuncture promotes the intrinsic growth ability of spinal neurons through activating calcitonin gene-related peptide/ α -Calcium/Calmodulin-dependent protein kinase/Neurotrophin-3 pathway after spinal cord injury. *J Neurotrauma*, 2021, 38(6):734-745.
- 16 孔莉,申鹏飞.利用神经示踪技术初步探讨针刺人迎穴降低血压的动脉压力反射机制.天津中医药,2016,33(9):555-558.
- 17 王浩,中国明,王溪阳,等.杏仁中央核-下丘脑室旁核神经环路介导胃俞募配穴针刺调节胃功能机制研究.针刺研究,2020,45(5):351-356.
- 18 张凤,冯异,周瑞,等.正常和病理状态下“关元”穴的中枢神经束路示踪研究及电针的影响.针刺研究,2008(3):147-153.
- 19 Liu S, Wang Z, Su Y, et al. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis. *Nature*, 2021, 598(7882):641-645.
- 20 王佳,崔晶晶,哈丽娟,等.神经示踪技术用于实验针灸研究的回顾.针刺研究,2019,44(12):926-932.
- 21 Müller K, Weber W. Optogenetic tools for mammalian systems. *Mol Biosyst*, 2013, 9(4):596-608.
- 22 Xie Y F, Jackson M F, Macdonald J F. Optogenetics and synaptic plasticity. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(11):1381-1385.
- 23 Kim M S, Fan Y, Lee S M, et al. Role of the central amygdala in acupuncture inhibition of methamphetamine-induced behaviors in rats. *Addict Biol*, 2021, 26(1):e12862.
- 24 Chang S, Fan Y, Lee S M, et al. Acupuncture reduces cocaine psychomotor responses by activating the rostromedial tegmental nucleus. *Addict Biol*, 2021, e13052.
- 25 Packer A M, Roska B, Häusser M. Targeting neurons and photons for

- optogenetics. *Nat Neurosci*, 2013, 16(7):805–815.
- 26 Gholami P H, Sayyeh M. Optogenetics: control of brain using light. *Iran Biomed J*, 2018, 22(1):4–5.
 - 27 何俏颖, 沈醉, 余丽娇, 等. 光遗传学联合神经电生理技术推动针刺镇痛研究的可行性分析. *针刺研究*, 2018, 43(8):476–479, 491.
 - 28 Nagai J, Rajbhandari A K, Gangwani M R, *et al.* Hyperactivity with disrupted attention by activation of an astrocyte synaptogenic cue. *Cell*, 2019, 177(5):1280–1292.e20.
 - 29 Runegaard A H, Fitzpatrick C M, Woldbye D P D, *et al.* Modulating dopamine signaling and behavior with chemogenetics: concepts, progress, and challenges. *Pharmacol Rev*, 2019, 71(2):123–156.
 - 30 Shao F, Fang J, Qiu M, *et al.* Electroacupuncture ameliorates chronic inflammatory pain-related anxiety by activating pv interneurons in the anterior cingulate cortex. *Front Neurosci*, 2021, 15:691931.
 - 31 Zhu H, Xiang H C, Li H P, *et al.* Inhibition of GABAergic neurons and excitation of glutamatergic neurons in the ventrolateral periaqueductal gray participate in electroacupuncture analgesia mediated by cannabinoid receptor. *Front Neurosci*, 2019, 13:484.
 - 32 Li L, Zhang L Z, He Z X, *et al.* Dorsal raphe nucleus to anterior cingulate cortex 5-HTergic neural circuit modulates consolation and sociability. *Elife*, 2021, 10:e67638.
 - 33 刘文健, 江传玮, 王浩, 等. 海马谷氨酸能神经元介导电针“足三里”调节胃肠功能的机制探讨. *针刺研究*, 2020, 45(11):861–867, 881.
 - 34 Zhang D. Patch clamp: a powerful technique for studying the mechanism of acupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012:534219.
 - 35 高洁, 黄燕云, 张雨彤, 等. 利用膜片钳技术标记脑片神经元的方法. *中国应用生理学杂志*, 2021, 37(4):445–448.
 - 36 Wu Y, Huang M, Xia Y, *et al.* Real-time analysis of ATP concentration in acupoints during acupuncture: a new technique combining microdialysis with patch clamp. *J Biol Eng*, 2019, 13:93.
 - 37 韩林, 高旻, 王旭慧, 等. “醒脑开窍”针刺法对脑缺血再灌注大鼠海马神经元K_v(ATP)通道细胞电生理的调控研究. *天津中医药*, 2019, 36(3):269–274.
 - 38 黄丽, 王春, 李言, 等. 针刺预处理对脑缺血大鼠小脑浦肯野细胞动作电位的影响. *南方医科大学学报*, 2018, 38(6):677–682.
 - 39 赵启立. 面向脑科学研究的机器人化膜片钳系统. 天津: 南开大学, 2020.
 - 40 万金霞, 李毓龙. 神经递质检测方法的研究进展. *分析化学*, 2020, 48(3):307–315.
 - 41 李晶晶, 眭明红, 林诗雨, 等. 利用微透析技术测定火针对类风湿性关节炎大鼠病变组织中5-羟色胺、组胺和前列腺素E₂的影响. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2017, 38(4):314–321.
 - 42 Ye Y, Li H, Yang J W, *et al.* Acupuncture attenuated vascular dementia-induced hippocampal long-term potentiation impairments via activation of D1/D5 receptors. *Stroke*, 2017, 48(4):1044–1051.
 - 43 刘婧, 贾宏洋, 于晓蕾, 等. 针刺对急性脑缺血诱发的远隔脑区递质及能量代谢紊乱的调节作用. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4):1765–1768.
 - 44 Takano T, Chen X, Luo F, *et al.* Traditional acupuncture triggers a local increase in adenosine in human subjects. *J Pain*, 2012, 13(12):1215–1223.
 - 45 Tose K, Yoshihara Y, Takahashi H. *Brain Nerve*, 2018, 70(11):1209–1216.
 - 46 Winkler S A, Schmitt F, Landes H, *et al.* Gradient and shim technologies for ultra high field MRI. *Neuroimage*, 2018, 168:59–70.
 - 47 李晓陵, 李冰昕, 王丰, 等. 基于fMRI技术针刺脑效应研究进展. *中国医药导报*, 2020, 17(21):30–33.
 - 48 Xu J S, Liu J, Kuang J M. Functional mapping of the human brain during acupuncture with magnetic resonance imaging somatosensory cortex activation. *World J Acupunct Moxibustion*, 1997(3):44–49.
 - 49 Wu M T, Hsieh J C, Xiong J, *et al.* Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional MR imaging of the brain—preliminary experience. *Radiology*, 1999, 212(1):133–141.
 - 50 Kong J, Kaptchuk T J, Polich G, *et al.* Expectancy and treatment interactions: a dissociation between acupuncture analgesia and expectancy evoked placebo analgesia. *Neuroimage*, 2009, 45(3):940–949.
 - 51 Fang J, Rong P, Hong Y, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates default mode network in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(4):266–273.
 - 52 Tu Y, Pantazis D, Wilson G, *et al.* How expectations of pain elicited by consciously and unconsciously perceived cues unfold over time. *Neuroimage*, 2021, 235:117985.
 - 53 赵婷, 徐辉, 赵腾, 等. 健脑安神法针刺治疗失眠及对磁共振脑功能成像的影响. *中国针灸*, 2021, 41(7):767–773.
 - 54 荣培晶, 方继良, 俞裕天, 等. 基于针灸脑科学的神经调控技术研究进展. *科技导报*, 2017, 35(11):77–84.
 - 55 赵晔, 王超. 脑电图技术在针灸临床研究中的应用. *天津中医药大学学报*, 2011, 30(4):254–256.
 - 56 黄晓真, 庄婉玉, 林栋. 基于现代脑功能研究技术的发展探讨针刺中枢效应研究模式的改变. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(3):577–581.
 - 57 Yu H, Wu X, Cai L, *et al.* Modulation of spectral power and functional connectivity in human brain by acupuncture stimulation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2018, 26(5):977–986.
 - 58 袁国恒, 薛红, 沈慧, 等. 针刺百会穴、丰隆穴对癫痫患者异常脑电图即时影响的临床研究. *亚太传统医药*, 2019, 15(8):124–126.
 - 59 陈霄, 张敏, 余亚兰, 等. 醒脑开窍针法对持续植物状态患者脑电图分级变化的影响. *中华中医药杂志*, 2018, 33(2):727–729.
 - 60 张静, 姚斐, 杨华元, 等. 脑电图在针刺研究中的应用进展. *上海中医药大学学报*, 2019, 33(5):83–87.
 - 61 张坤, 徐东升, 崔晶晶, 等. P物质在大鼠“三阴交”穴区相关感觉神经元和神经纤维中的表达. *针刺研究*, 2015, 40(6):449–454.
 - 62 汪涛, 董钰婷, 李熳, 等. 光遗传和化学遗传在中医药脑科学研究中的应用. *世界中医药*, 2020, 15(11):1535–1539, 1545.
 - 63 Han L, Wang Y, Wang G, *et al.* Acupuncture ameliorates neurological function in rats with cerebral ischemia-reperfusion by regulating the

opening of large-conductance Ca^{2+} -activated potassium channels.
Brain Behav, 2021, 11(8):e2286.

64 杨邦坤, 陈谦学. 脑微透析技术在神经科学中的应用进展. 中华实

验外科杂志, 2017, 34(8):1430-1432.

65 Ma P, Dong X, Qu Y, *et al*. A narrative review of neuroimaging studies
in acupuncture for migraine. *Pain Res Manag*, 2021, 2021:9460695.

Application of Brain Science and Technology in Acupuncture Research

Zhang Zixuan, Li Shaoyuan, Wang Yu, Wang Yifei, Zhao Yanan, Rong Peijing

(Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: In recent years, brain science has been a hotspot and cutting-edge area of international interdisciplinary scientific research. Technology is an important tool to promote the development of disciplines. Based on the frontiers of science and national needs, brain science and technology has also continuously promoted the modernization of Traditional Chinese medicine (TCM) and the close integration of brain science research and TCM special therapies. Acupuncture therapy is an integral part of TCM, and "acupuncture for the treatment of spirit" has laid the foundation of TCM theory that acupuncture therapy modulates the homeostasis of the body's internal environment by centrally integrating information from surface stimulus to exert therapeutic effects. It is necessary to explore the central effect mechanism of acupuncture in treating diseases. Currently, brain science-related techniques are widely used in the field of acupuncture research, both in clinical research and basic research. Therefore, this article mainly takes neural tracing technique, optogenetics, chemogenetics, patch clamp, microdialysis, functional magnetic resonance imaging, and electroencephalography as examples to sort out the application of brain science and technology in acupuncture research, aiming to summarize the characteristics of current brain science and technology and provide new ideas for brain science and technology innovation and application to explore the central effect mechanism of acupuncture.

Keywords: Brain science, Technique, Acupuncture, Application, Effect mechanism

(责任编辑: 周阿剑、李青, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)