

电针治疗焦虑障碍的作用机制研究进展*

田 菲¹, 王 振^{1,2,3**}

(1. 上海中医药大学 上海 201200; 2. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心 上海 200000;

3. 上海市中医神志病研究所 上海 200000)

摘 要:焦虑障碍是我国成人中最常见的精神疾病,具有高发病、高复发的特点,严重影响患者的生活质量。目前治疗焦虑障碍的药物普遍存在起效慢、副作用明显、患者依从性差等问题。电针作为一种补充和替代疗法,近年来被广泛应用于精神疾病的治疗中,具有见效快、不良反应少等优势,但其作用机制尚未明确。本文综述了电针通过调控神经递质、神经内分泌和免疫功能来治疗焦虑障碍的机制,以期为临床电针治疗焦虑障碍提供理论基础和诊疗思路。

关键词:焦虑障碍 电针 神经递质 神经内分泌 免疫功能

DOI: 10.11842/wst.20240712003 CSTR: 32150.14.wst.20240712003 中图分类号: R246.6 文献标识码: A

焦虑障碍是以焦虑综合征为主要临床表现的一组精神障碍,主要包括广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐障碍、特定恐惧症等类型。全球疾病负担(The global burden of diseases, GBD)研究显示,焦虑障碍是世界上最主要的精神疾病^[1],高达33.7%的人在一生中会受到焦虑的影响^[2]。流行病学调查数据显示,焦虑障碍是我国18岁以上人群中最常见的精神疾病,我国成人终身患病率为7.57%^[3]。本病病程较长且常趋于波动而变成慢性,严重影响患者的生活质量。

焦虑障碍的发生除遗传倾向外,多与应激性生活事件有关。焦虑障碍与其他疾病的高共病率严重阻碍了对焦虑障碍本身的神经功能障碍的研究,目前本病的发病机理尚未明确,既往研究主要是从神经递质假说、神经内分泌功能紊乱假说以及免疫功能紊乱假说等方面进行解释^[4-5]。

中医可有效治疗焦虑障碍,能够较好地改善患者的精神症状和躯体症状,具有副作用少、依从性好的特点^[6]。电针作为一种中医特色疗法,是将传统的针

刺技术与电刺激相结合,通过给予特定腧穴一定刺激以畅达全身气机,调和脏腑阴阳,有效改善神经精神类疾病的症状,疗效确切,操作简便,近年来被作为一种补充和替代疗法(Complementary and alternative medicine, CAM)被广泛应用于精神疾病的治疗中。基础和临床研究发现,百会、神门、印堂、足三里、三阴交、内关等腧穴在改善焦虑障碍中均取得不错的疗效^[6-8],但电针的作用机制尚未明确,一定程度限制了其临床应用和推广。因此本文就电针改善焦虑障碍的机制研究进展进行综述,以期为电针的临床应用提供理论基础和研究方向。

1 电针调控神经递质

1.1 多巴胺

多巴胺(dopamine, DA)是主要的儿茶酚胺能神经递质,由中枢和外周的多巴胺能神经元合成,通过与DA受体结合调节神经元活动协调大脑功能,参与情绪调节。焦虑与多巴胺能神经元损伤密切相关,直接

收稿日期:2024-07-12

修回日期:2024-12-28

* 2021年度上海市教育委员会科研创新计划(2021科技科创-03-49):早期创伤影响成年后应激易感性的分子机制及干预策略研究,负责人:王振;2022年东方英才计划领军项目(第十六批上海领军人才):负责人:王振。

** 通讯作者:王振(ORCID:0000-0003-4319-5314),博士,主任医师,主要研究方向:强迫症、心理应激相关障碍与焦虑障碍的发病机制及临床干预研究。

激活多巴胺能神经元可以引发焦虑样行为^[9]。

精神上的过度担心是焦虑障碍的核心,临床上患者伴有难以入睡、睡中容易惊醒等失眠的症状。一项应用电针干预慢性失眠症伴情绪障碍的研究发现,电针干预后患者睡眠质量得到改善,患者血清中的DA、 γ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)含量显著增加,且与焦虑相关的HAMA量表评分显著下降^[10]。

DA能够激活杏仁核中的多巴胺D1受体(Dopamine receptor D1, DRD1)和多巴胺D2受体(Dopamine receptor D2, DRD2),以产生抗焦虑的反应。Zhang等^[11]发现隔日一次的电针“足三里”“阳陵泉”可以上调杏仁核中DA浓度并增加DRD1和DRD2的表达,从而改善大鼠的焦虑样行为。但是Wu等^[12]研究发现杏仁核中DRD1、DRD2在焦虑障碍中发挥的作用是不同的。抑制基底外侧杏仁核(Basolateral amygdala, BLA)脑区DRD1或激活BLA的DRD2都会引发小鼠的焦虑样行为。电针“足三里”和“三阴交”可以使杏仁核DRD1蛋白表达增加,DRD2蛋白表达减少,由此说明电针既可以通过激活BLA脑区DRD1又可以通过抑制DRD2发挥抗焦虑的作用^[12]。

1.2 5-羟色胺

5-羟色胺(Serotonin 5-hydroxytryptamine, 5-HT)是一种具有双重作用的单胺类神经递质,既可在外周作为自体有效物质发挥作用,又可在脑内作为神经递质发挥作用。临床研究发现,不同焦虑程度的广泛性焦虑障碍患者血清5-HT水平具有显著差异,其中重度焦虑患者血清5-HT水平显著低于中度和轻度焦虑组患者,且中度焦虑组低于轻度焦虑组^[13]。

既往研究表明电针可以有效提高脑内5-HT含量^[14-15]。袁旭等^[16]研究发现,电针“三阴交”和“百会”穴可以通过降低下丘脑和杏仁核脑区中5-HT含量及其代谢产物5-羟吲哚乙酸的含量发挥抗焦虑的作用。一项应用电针耳迷走神经干预母婴分离模型小鼠的研究发现,电针双侧耳甲区可以改善焦虑样行为,增加中缝背核c-fos和5-HT神经元数量^[17]。

目前一线用药选择性5-HT再摄取抑制剂等通过提高突触间隙5-HT含量发挥疗效,但起效时间需要2-4周,存在明显的起效延迟问题。李云峰^[18]认为通过优先使5-HT_{1A}等自身和异源受体快速失敏,可加快起效并减少药物的不良反应。5-HT_{1A}是脑内含量最丰富的5-HT受体。前额叶及中缝核5-HT_{1A}受体表达

和功能下调在焦虑障碍的发病中发挥重要作用。研究发现,电针“印堂”和“百会”可以上调海马中5-HT_{1A}受体mRNA和蛋白的表达,提高脑内及突触间隙5-HT含量,改善海马突触可塑性,快速发挥抗焦虑的作用,且其疗效与帕罗西汀相当^[19-20]。

1.3 去甲肾上腺素

去甲肾上腺素(Noradrenaline, NE)在急性应激诱导的焦虑样行为中发挥重要作用。去甲肾上腺素能神经元主要分布于蓝斑(Locus coeruleus, LC),蓝斑-去甲肾上腺素能系统(LC-NE)是一个广泛存在于中枢神经系统的投射网络,能够对多种行为,包括唤醒、学习、疼痛以及应激诱导的负性情绪状态进行调节。研究发现,在应激过程中抑制LC-NE神经元可以预防焦虑样行为^[21]。McCall等^[22]通过光遗传刺激投射到BLA的LC-NE神经元发现,LC-NE可以诱发BLA释放NE,调节厌恶情绪并促进焦虑样行为。

应激通过交感-肾上腺髓质系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴激活交感神经活性并抑制迷走神经活性,增加神经激素释放。电针“内关”穴可以降低应激诱导的血浆NE和肾上腺素水平,缓解交感神经活动和心脏组织NE释放,还可以通过降低下丘脑室旁核CRH水平和血浆CORT水平以抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴的活性^[23]发挥抗焦虑的作用。一项双中心随机对照试验发现,电针可以通过下调5-HT、NE,上调脑源性营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达水平以缓解女排运动员赛前认知及躯体状态焦虑^[24]。生理状态下单次电针即可对外周血中神经递质发挥广泛的影响。裴丽娟等^[25]通过观察单次电针正常小鼠双侧足三里穴后血清中单胺类神经递质含量发现,电针可以减少外周血中NE、5-HT含量,提高血清DA含量,且对上述神经递质的影响可持续至针刺后24小时。

1.4 谷氨酸

大脑兴奋系统和抑制系统的失衡是引发精神疾病的重要原因之一,其中以兴奋作用为主的谷氨酸(Glutamic acid, Glu)和以抑制作用为主的GABA是其关键。应激导致谷氨酸数量增多或受体被过度激活引发焦虑,在临床中若患者服用苯二氮卓类药物或SSRI类药物效果不佳时,换用减低谷氨酸能的药物可以改善患者的焦虑状态。

作为前脑边缘系统的重要组成部分,前扣带回皮层(Anterior cingulate cortex, ACC)在调节应激压力、情

绪表达等方面具有重要作用。肖思琦等^[26]研究发现特异性激活吻侧前扣带皮质(rACC)谷氨酸能神经元可以诱发大鼠的焦虑样行为,电针对焦虑行为的治疗作用可以被特异性激活ACC谷氨酸能神经元阻断,说明电针可能通过下调rACC谷氨酸能神经元活性发挥作用。亦有研究通过全细胞膜片钳记录证明电针耳甲区耳穴可以逆转ACC谷氨酸能神经元由于创伤经历造成的可塑性改变,使其内在兴奋性显著升高^[27]。

电针对谷氨酸的调控作用不仅仅局限在谷氨酸能神经元,还可以调控谷氨酸神经递质含量、谷氨酸受体表达和谷氨酸的代谢^[28]。比如Zhou等^[29]基于氢质子磁共振波谱发现,电针“足三里”“三阴交”可以提高焦虑大鼠海马中L-谷氨酰胺、GABA、牛磺酸等代谢物水平。电针干预还可以改善突触可塑性,增加BDNF、GluN_{2A}、GluA₁蛋白表达含量以发挥抗焦虑的作用^[30]。

1.5 GABA

GABA是脑内主要的抑制性神经递质,可以抵消兴奋性神经递质谷氨酸的作用。当GABA水平降低时,会出现焦虑、紧张、失眠、抑郁等症状。

GABA能神经元的激活与焦虑密切相关。Wang等^[31]发现焦虑会激活GABA能神经元,而激活GABA能神经元会诱发焦虑表型,抑制GABA能神经元可以减弱小鼠的焦虑样行为。有趣的是,Sabihi等^[32]对产后母鼠研究发现,母婴分离的母鼠焦虑样行为的增强伴随着GABA能神经元数量和比例的降低,内侧前额叶脑区GABA_A受体激活可以预防母婴分离引发的焦虑。GABA_A受体对焦虑障碍的治疗至关重要。临床常用的抗焦虑药苯二氮卓类药物可以与GABA_A受体结合,促进GABA引起的神经元抑制以发挥作用^[33]。

王乙翔^[34]研究发现,焦虑模型大鼠杏仁核GABAAR1 mRNA和蛋白的表达较正常对照大鼠显著降低,NR2B、GluR2 mRNA表达显著升高,疏肝调神针法可以提高焦虑模型大鼠杏仁核GABAAR1 mRNA和蛋白表达量,降低NR2B、GluR2 mRNA和蛋白的表达。

Li等^[35]的研究发现,电针“足三里”可以增加疼痛记忆模型大鼠在旷场中央区域和高架开放臂的时间,缓解其焦虑情绪。利用化学遗传技术激活GABA能神经元后,并不能逆转电针的抗焦虑作用,但GABA_B受体激动剂可以逆转电针的干预作用,说明电针阻断疼痛记忆和相关焦虑样行为的关键机制在于抑制GABA_B发挥作用。因激动剂小分子对GABA_B受体的

选择性较低,目前靶向GABA_B受体的药物研发较少,电针可以有效抑制GABA_B发挥抗焦虑的作用,未来可将其作为电针的靶点之一进行进一步研究^[36]。

综上所述,神经递质可以通过介导突触反应,影响神经元的兴奋性,进而影响相关脑区或神经环路功能,调控焦虑样行为。电针可以调控上述神经递质的释放及其受体的表达,调节神经元活性,发挥缓解焦虑等负面情绪的作用。相较于西医针对单一靶点的药物治疗,电针可以同时调节多种神经递质的含量,特异性调控神经递质受体,灵活性更高,这为今后临床应用电针干预焦虑障碍提供了理论基础。

2 电针调控神经内分泌

2.1 下丘脑-垂体-肾上腺轴

下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamus-pituitary-adrenocortical, HPA)轴是一种化学性质稳定的体液途径,可以通过血流进行持久的全身信号传导。HPA轴是关键的应激反应系统之一,通过中央杏仁核(Central amygdala, CeA)直接投射到下丘脑室旁核(Hypothalamic paraventricular nucleus, PVN),在PVN合成促肾上腺激素释放激素(Corticotropin-releasing hormone, CRH),刺激垂体合成促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)并释放至全身血液,到达肾上腺皮质后合成皮质醇(Cortisol, CORT),与神经内分泌因子相互作用,以协调生理反应^[37]。

焦虑障碍可能是因为HPA轴功能亢进引起的^[38]。一项关于焦虑症的全基因组关联分析显示,促肾上腺皮质激素释放因子1型受体基因在调节HPA轴功能中发挥重要作用,这与临床试验中发现CRH可以介导恐惧和焦虑反应相符^[39]。电针可以降低下丘脑CRH蛋白和mRNA表达,抑制CRH合成和分泌,从而降低血清ACTH和CORT含量,调节HPA轴功能^[40-41]。如童秋瑜等^[42]应用电针干预单次延长应激法建立的焦虑大鼠模型发现,电针“百会”“神门”“内关”和“印堂”穴可以减少CRH的释放和血清ACTH、CORT含量,抑制HPA轴产生的应激反应。而Zheng等^[43]研究发现,在PVN中过量表达Nesfatin-1会引发HPA轴过度活跃和焦虑,电针“足三里”和“三阴交”可以有效减少下丘脑CRH和Nesfatin-1的表达,降低血清ACTH和CORT的含量,缓解手术后的焦虑样行为。

既往的动物模型多在应激开始后予治疗措施进

行干预,但 Eshkervari 等^[44-45]在应激前 4 天就对模型大鼠进行电针预处理后发现,提前进行电针干预可以有效抑制慢性应激诱导的焦虑模型引发的 HPA 轴功能亢进;且如果提前 4 天停止电针干预,继续对大鼠进行持续 4 天的应激造模后发现,大鼠 ACTH 和 CORT 含量仍维持在正常水平。由此证明电针可以抑制慢性应激导致的 HPA 轴功能亢进,并可能具有潜在的长效作用。但是目前对电针的作用时效的研究较少,提前进行电针干预是否可以预防焦虑未来还需要临床试验进一步证实其作用。

2.2 下丘脑-垂体-甲状腺轴

下丘脑-垂体-甲状腺 (Hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT) 轴在 PVN 合成并释放促甲状腺激素释放激素 (Thyrotropin-releasing hormone, TRH), TRH 刺激垂体前叶释放促甲状腺激素 (Thyrotropin, TSH), 从而促使甲状腺分泌甲状腺激素 (Thyroid Hormone, TH), 主要包括三碘甲状腺原氨酸 (T3) 和甲状腺素 (T4)^[46]。TH 又可对 TSH 和 TRH 进行负反馈调节。

焦虑障碍与甲状腺疾病之间存在显著的共病^[47], 焦虑相关的症状如紧张、心悸、出汗等在甲状腺功能亢进症中非常普遍^[48], 短时间应激会使下丘脑 TRH 含量增加 41%, 而慢性应激会减少血清 T3、T4 的含量^[49-50]。研究发现, 无论是脉冲电针还是音乐电针, 都可以有效改善慢性应激引起的下丘脑 TRH 表达水平降低, 加快 TRH 合成后分泌, 介导其发挥改善负性情绪的功能^[51]。

2.3 下丘脑-垂体-性腺轴

下丘脑-垂体-性腺 (Hypothalamus-Pituitary-

Gonadal, HPG) 轴依据性别不同又可以分为下丘脑-垂体-卵巢 (Hypothalamus-Pituitary-Ovary, HPO) 轴和下丘脑-垂体-睾丸 (Hypothalamus-Pituitary-Testicle, HPT) 轴。

研究发现, 女性比男性更容易患上焦虑障碍等情绪类疾病, 本病女性患者数量约是男性的两倍, 且这种差异在青春期至更年期之间最为显著, 这可能与月经周期的激素水平波动有关^[52-53]。在一项电针干预抑郁型卵巢储备功能减退的随机对照试验中发现, 电针双侧“太冲”“蠡沟”“曲泉”和“急脉”可以有效降低患者血清促卵泡生成素含量, 增加窦卵泡数的同时改善患者焦虑状态^[54]。

基础实验证实, 电针可以有效调节大鼠 HPG 轴稳态, 调节机体激素的释放水平, 发挥抗焦虑的作用。Zhu 等^[55]的研究发现, 经过 5 次电针干预后, 雌性 SD 大鼠下丘脑促性腺激素释放激素 (Gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 水平升高, 血清促黄体生成素和促卵泡激素水平也有明显升高。马琳等^[56]在对 SD 老年雄性大鼠研究中发现, 电针还可以提高老年大鼠血清睾酮、GnRH 含量。且电针对血清睾酮水平的提高程度与丙酸睾酮补充疗法疗效相近, 但药物并不能激活 GnRH 合成分泌通路, 因此电针更适合作为一种长期治疗的方法。

综上所述, 电针可以通过调控神经内分泌网络发挥抗焦虑的作用。但是目前关于电针调控神经内分泌以改善焦虑样行为的报道多聚焦于 HPA 轴, 对其他神经内分泌通路的作用机制还需要进一步研究。考虑到性激素的不同作用和女性月经周期激素水平波

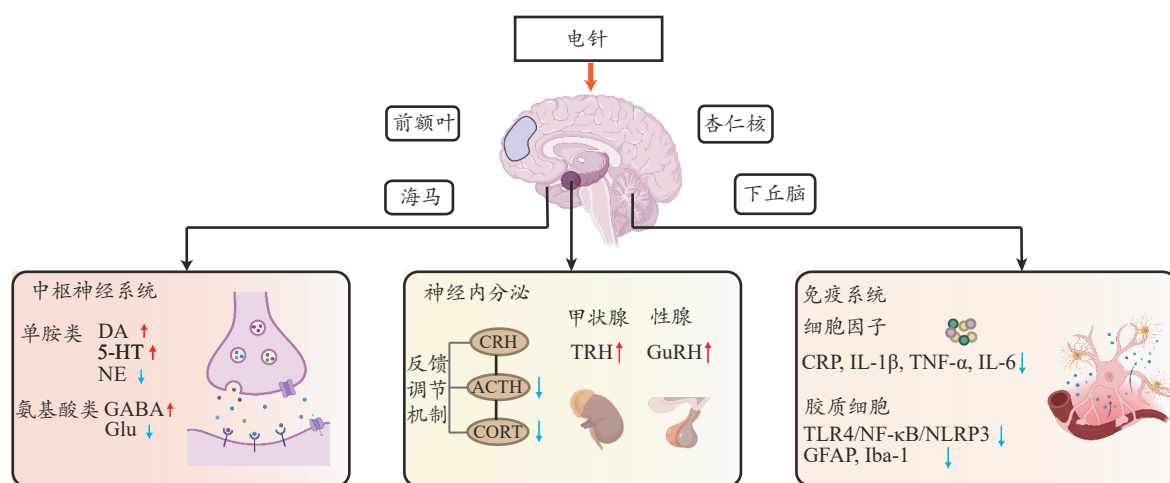


图 1 电针干预焦虑障碍的效应机制图

动变化,后续的研究也需考虑性别差异的影响。焦虑障碍的病程是逐渐发展和波动的,需要患者长期服药,患者依从性较差。虽然有基础研究证实电针对神经内分泌的调控具有较长的时效性,但缺少对其作用机制的深入探索,也缺少临床试验的验证。

3 电针调控炎症-免疫应答反应

情绪应激和免疫系统功能之间的交互作用日益受到人们的重视^[57-58]。免疫功能紊乱涉及炎症细胞因子的释放和免疫细胞的激活,会影响大脑功能及行为表现,甚至导致焦虑障碍。外周血中炎症细胞因子与患者的焦虑水平具有相关性^[59],随着焦虑程度加重,炎症因子水平逐渐升高。一项对首发广泛性焦虑障碍的青少年血清炎症因子的研究发现,重度焦虑患者血清C反应蛋白、IL-1 α 、IL-6水平显著高于中度和轻度焦虑组^[13]。

炎症反应会影响涉及焦虑症状相关的神经递质和环路,随着焦虑障碍病程增长,大量激活的促炎因子和细胞毒性因子,如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等导致的慢性炎症反应循环可能会损伤神经元和脑组织^[60]。电针可以通过抑制血清炎症因子的表达发挥抗焦虑的作用^[61]。比如Chen等^[62]研究发现电针可以显著改善海马组织病理学变化,减少TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的产生,增加5-HT和NE的分泌。

“足三里”是最常用的缓解炎症的穴位,高强度刺激“足三里”可以激活交感神经系统,调节应激状态^[63]。吕世盟等^[64]的研究发现,慢性束缚期间进行双侧“足三里”电针干预,可以有效增加大鼠在旷场中心区和高架十字迷宫中开放臂的时间,缓解大鼠海马组织病理学改变。免疫荧光和Western blot结果发现,焦虑模型大鼠海马小胶质细胞和TLR4/NF- κ B/NLRP3信号通路激活,电针干预可以有效缓解上述神经炎症信号通路的表达^[64]。而Zhang等^[11]研究证明电针“足三里”和“阳陵

泉”可以缓解杏仁核的炎症反应,降低杏仁核TNF- α 、IL-1 β 的水平的同时降低星形胶质细胞标志物胶质纤维酸性蛋白的表达。转录组学测序发现,电针可能通过调节细胞因子、神经活性的配体受体表达等途径抑制神经炎症,通过调节神经肽类通路、离子通道的表达调整特定神经元兴奋/抑制平衡,进而调节负面情绪^[65]。

综上所述,焦虑障碍发病机制复杂,涉及多层次和多系统的调节。电针可以通过多种途径抑制炎症因子的表达,促进抗炎因子的释放,改善机体炎症水平,达到缓解焦虑的目的。

4 结论与展望

焦虑障碍患病人群不断扩大,已成为严重的公共卫生问题和社会问题。焦虑障碍发病机制复杂,神经递质、内分泌、免疫系统相互作用,影响相关激素和细胞因子及其受体及特定脑区功能,共同介导焦虑障碍的发生。电针作为一种治疗焦虑障碍的非药物性方法,能够多途径、多环节调控神经-内分泌-免疫系统,激活特定的神经元网络以快速产生抗焦虑的效果(图1),同时不良反应小、安全性较高,具有巨大的临床优势。

但是目前在电针干预焦虑障碍的临床应用中,更多是将焦虑作为其他疾病的伴随状态,缺少聚焦于焦虑障碍的大样本研究。此外,电针治疗焦虑障碍多以足厥阴肝经和足阳明胃经的穴位为主,但因穴位特异性、干预时间、刺激参数不同,缺少明确的治疗方案。探究电针干预焦虑障碍的作用机制可以为临床治疗提供一定的参考,但是关于电针作为一种干预策略引起机体的神经递质、激素和炎症因子的规律性变化与焦虑障碍的关系是通过一条共同的通路调控,还是各司其职,从多通路来保证机体调控的持续性、有效性,尚需要未来的研究证实。

参考文献

- Yang X R, Fang Y, Chen H, et al. Global, regional and national burden of anxiety disorders from 1990 to 2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Epidemiol and Psych Sci*, 2021, 30:e36.
- Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dials in Clin Neur*, 2015, 17(3):327-335.
- Huang Y Q, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: A cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiat*, 2019, 6(3):211-224.
- Welcome M O. Cellular mechanisms and molecular signaling pathways in stress-induced anxiety, depression, and blood-brain barrier inflammation and leakage. *Inflammopharmacol*, 2020, 28(3):643-665.
- Vinkers C H, Kuzminskaite E, Lamers F, et al. An integrated approach to understand biological stress system dysregulation across depressive and anxiety disorders. *J Aff Dis*, 2021, 283:139-146.

- 6 贾竑晓, 李雪, 尹冬青, 等. 广泛性焦虑障碍中西医结合诊疗指南. 现代中医临床, 2023, 30(6):21-27.
- 7 Amorim D, Brito I, Caseiro A, *et al.* Electroacupuncture and acupuncture in the treatment of anxiety-A double blinded randomized parallel clinical trial. *Complem Ther in Clin Pract*, 2022, 46:101541.
- 8 Hong W K, Kim Y J, Lee Y R, *et al.* Effectiveness of electroacupuncture on anxiety: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front in Psychol*, 2023, 14:1196177.
- 9 Qi G J, Zhang P, Li T X, *et al.* NAc-VTA circuit underlies emotional stress-induced anxiety-like behavior in the three-chamber vicarious social defeat stress mouse model. *Nat Comm*, 2022, 13(1):577.
- 10 袁希雅, 吴文忠, 王晓秋, 等. 电针对慢性失眠症伴情绪障碍患者睡眠质量及血清递质含量的影响. 南京中医药大学学报, 2023, 39(12):1232-1236.
- 11 Zhang X H, Feng C C, Pei L J, *et al.* Electroacupuncture attenuates neuropathic pain and comorbid negative behavior: The involvement of the dopamine system in the amygdala. *Front in Neur*, 2021, 15:657507.
- 12 Wu M W, Chen Y Q, Shen Z, *et al.* Electroacupuncture alleviates anxiety-like behaviors induced by chronic neuropathic pain *via* regulating different dopamine receptors of the basolateral amygdala. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(9):5299-5311.
- 13 何旭斌, 宦宗素, 余芹瑶, 等. 不同焦虑程度青少年首发广泛性焦虑障碍患者血清 NPY、5-HT、BDNF 的变化及其与生活应激、炎症因子和记忆功能的相关性分析. 现代生物医学进展, 2023, 23(4):777-781.
- 14 Tang L, You F, Hu X, *et al.* Electroacupuncture improves insomnia by down-regulating peripheral benzodiazepine receptor expression in hippocampus, and up-regulating 5-HT, 5-HIAA, TNF- α and IL-1 β contents in hypothalamus in insomnia rats. *Acup Res*, 2019, 44(8):560-565.
- 15 Yu Q, Cai R L, Shao X F, *et al.* Effect of electroacupuncture preconditioning on the contents of dopamine and 5-hydroxytryptamine in lateral hypothalamus area and cerebellar fastigial nucleus of rats with myocardial ischemia-reperfusion injury. *Chin Acup & Mox*, 2021, 41(5):525-530.
- 16 袁旭, 蔡定均, 赵纪岚, 等. 电针对慢性情绪应激焦虑大鼠中枢 5-HT 含量及其代谢物水平的影响. 时珍国医国药, 2014, 25(11):2787-2789.
- 17 吴楠, 王强, 李永丰, 等. 电针耳迷走神经对断奶前母本隔离模型小鼠焦虑、抑郁样行为的影响. 康复学报, 2022, 32(6):502-509.
- 18 李云峰. 快速起效抗抑郁药研发策略: 单胺(5-HT)-非单胺(Glu/GABA)长反馈神经环路候选假说的提出. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(3):161-173.
- 19 Chen L X, Yao Z Y, Qu S S, *et al.* Electroacupuncture improves synaptic plasticity by regulating the 5-HT_{1A} receptor in hippocampus of rats with chronic unpredictable mild stress. *Journal of International Med Res*, 2020, 48(5):300060520918419.
- 20 Duan D M, Tu Y, Yang X Y, *et al.* Electroacupuncture restores 5-HT system deficit in chronic mild stress-induced depressed rats. *Evid-Based Complem and Alt Med*, 2016, 2016:7950635.
- 21 McCall J G, Al-Hasani R, Siuda E R, *et al.* CRH engagement of the locus coeruleus noradrenergic system mediates stress-induced anxiety. *Neur*, 2015, 87(3):605-620.
- 22 McCall J G, Siuda E R, Bhatti D L, *et al.* Locus coeruleus to basolateral amygdala noradrenergic projections promote anxiety-like behavior. *eLife*, 2017, 6:e18247.
- 23 Ye Z, Zhu L, Li X J, *et al.* PC6 electroacupuncture reduces stress-induced autonomic and neuroendocrine responses in rats. *Helv*, 2023, 9(4):e15291.
- 24 赵非一, 胡莺, 李爱群, 等. 电针对高水平大学生女排运动员赛前焦虑情绪及血清神经递质、脑源性神经营养因子的影响: 一项双中心随机对照试验. 中国运动医学杂志, 2020, 39(10):772-779.
- 25 裴丽娟, 冯晨晨, 姚超, 等. 电针对正常小鼠血清单胺类神经递质的影响. 上海针灸杂志, 2023, 42(11):1215-1222.
- 26 肖思琦, 吴泽民, 沈醉, 等. 电针通过 rACC 谷氨酸能神经元缓解炎性痛伴发焦虑样行为. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(7):494-501.
- 27 左燕, 刘永斌, 袁子焉, 等. 电针耳甲区耳穴对创伤后应激障碍小鼠前扣带回皮层谷氨酸能神经元兴奋性水平的影响. 针刺研究, 2024, 49(11):1121-1128.
- 28 Cai M D, Park H R, Yang E J. Electroacupuncture modulates glutamate neurotransmission to alleviate PTSD-like behaviors in a PTSD animal model. *Transl Psych*, 2023, 13(1):357.
- 29 Zhou F N, Jiang H, Kong N, *et al.* Electroacupuncture attenuated anxiety and depression-like behavior *via* inhibition of hippocampal inflammatory response and metabolic disorders in TNBS-induced IBD rats. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022(1):8295580.
- 30 陈潇煜, 刘畅, 杜坤锐, 等. 电针对单次长时间应激小鼠恐惧记忆消退及睡眠时相的影响及机制研究. 中国针灸, 2024, 44(8):923-930.
- 31 Wang D, Pan X Y, Zhou Y, *et al.* Lateral septum-lateral hypothalamus circuit dysfunction in comorbid pain and anxiety. *Mol Psych*, 2023, 28(3):1090-1100.
- 32 Sabihi S, Goodpaster C, Maurer S, *et al.* GABA in the medial prefrontal cortex regulates anxiety-like behavior during the postpartum period. *Beh Brain Res*, 2021, 398:112967.
- 33 郑天歌, 张青杰, 贾靖仪, 等. 新型抗焦虑药物研究进展. 中国药理学通报, 2021, 37(9):1188-1196.
- 34 王乙翔. 疏肝调神针法治疗广泛性焦虑障碍的神经生物学机制研究. 海口: 海南医学院, 2023.
- 35 Li X Y, Zhu Y C, Sun H J, *et al.* Electroacupuncture inhibits pain memory and related anxiety-like behaviors by blockading the GABA_B receptor function in the midcingulate cortex. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(11):6613-6626.
- 36 鲍晓虹, 叶田园, 程肖蕊. GABA 能神经传递在焦虑症中的作用及相关动物模型的研究进展. 中国现代应用药学, 2024, 41(16):2288-2297.
- 37 Lee S H, Jung E M. Adverse effects of early-life stress: Focus on the rodent neuroendocrine system. *Neur Reg Res*, 2024, 19(2):336-341.
- 38 Tafet G E, Nemeroff C B. Pharmacological treatment of anxiety

- disorders: The role of the HPA axis. *Front in Psych*, 2020, 11:443.
- 39 Levey D F, Gelernter J, Polimanti R, *et al.* Reproducible genetic risk loci for anxiety: Results from ~200, 000 participants in the million veteran program. *Am J Psych*, 2020, 177(3):223–232.
 - 40 Han X K, Gao Y, Yin X, *et al.* The mechanism of electroacupuncture for depression on basic research: A systematic review. *Chin Med*, 2021, 16(1):10.
 - 41 Wang Y, Han J, Zhu J, *et al.* GluN2A/ERK/CREB signaling pathway involved in electroacupuncture regulating hypothalamic–pituitary–adrenal axis hyperactivity. *Front in Neur*, 2021, 15:703044.
 - 42 童秋瑜, 沈卫东, 王剑. 电针对于焦虑大鼠模型HPA功能水平变化的影响. *中国医药导报*, 2021, 18(1):4–8.
 - 43 Zheng J Y, Wang Y, Zhang C, *et al.* Electroacupuncture negatively regulates the Nesfatin-1/ERK/CREB pathway to alleviate HPA axis hyperactivity and anxiety-like behaviors caused by surgical trauma. *Chin Med*, 2024, 19(1):108.
 - 44 Eshkevari L, Mulroney S E, Egan R, *et al.* Effects of acupuncture, RU-486 on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in chronically stressed adult male rats. *Endocrinol*, 2015, 156(10):3649–3660.
 - 45 Eshkevari L, Permaul E, Mulroney S E. Acupuncture blocks cold stress-induced increases in the hypothalamus–pituitary–adrenal axis in the rat. *J Endocrinol*, 2013, 217(1):95–104.
 - 46 Flach E, Koenig J, van der Venne P, *et al.* Hypothalamic–pituitary–thyroid axis function in female adolescent nonsuicidal self-injury and its association with comorbid borderline personality disorder and depression. *Prog Neuro-Psychoph*, 2021, 111:110345.
 - 47 Fischer S, Ehlert U. Hypothalamic–pituitary–thyroid (HPT) axis functioning in anxiety disorders. *A systematic review. Depr and Anx*, 2018, 35(1):98–110.
 - 48 Fischer S, Strahler J, Markert C, *et al.* Effects of acute psychosocial stress on the hypothalamic–pituitary–thyroid (HPT) axis in healthy women. *Psychoneuroendocrinol*, 2019, 110:104438.
 - 49 包宇, 耿少辉, 陈宇坤, 等. 音乐电针治疗抑郁症机制的实验研究进展. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(11):4358–4365.
 - 50 Zhang J P, Huang J J, Aximujiang K, *et al.* Thyroid dysfunction, neurological disorder and immunosuppression as the consequences of long-term combined stress. *Sci Rep*, 2018, 8(1):4552.
 - 51 马瑞, 肖珊, 韩雷, 等. 不同电针方法对慢性应激抑郁模型大鼠下丘脑TRH表达的影响. *现代生物医学进展*, 2016, 16(22):4242–4246.
 - 52 Szuhany K L, Simon N M. Anxiety disorders. *Jama*, 2022, 328(24):2431.
 - 53 韦理强, 李坤. 焦虑和抑郁障碍的性别差异神经机制. *科学通报*, 2024, 69(30):4470–4485.
 - 54 罗秋平, 杨志虹, 金灵敏, 等. 电针肝经腧穴治疗肝郁型卵巢储备功能减退: 随机对照试验. *中国针灸*, 2024, 44(11):1261–1266.
 - 55 Zhu H M, Nan S, Suo C G, *et al.* Electro-acupuncture affects the activity of the hypothalamic–pituitary–ovary axis in female rats. *Front in Physiol*, 2019, 10:466.
 - 56 马琳, 李学智, 姚太万, 等. 不同针灸疗法对老年雄性大鼠下丘脑–睾丸中生殖激素调控系统相关基因表达的影响. *针刺研究*, 2019, 44(3):200–204.
 - 57 Zheng Z H, Tu J L, Li X H, *et al.* Neuroinflammation induces anxiety– and depressive–like behavior by modulating neuronal plasticity in the basolateral amygdala. *Brain, Beh and Immun*, 2021, 91: 505–518.
 - 58 O’ Donovan A, Hughes B M, Slavich G M, *et al.* Clinical anxiety, cortisol and interleukin-6: Evidence for specificity in emotion–biology relationships. *Brain, Beh and Immun*, 2010, 24(7): 1074–1077.
 - 59 罗跃嘉, 秦绍正, 朱英杰, 等. 焦虑的脑科学研究与临床应用进展. *科学通报*, 2023, 68(35):4793–4806.
 - 60 Goldsmith D R, Bekhbat M, Mehta N D, *et al.* Inflammation-related functional and structural dysconnectivity as a pathway to psychopathology. *Biol Psych*, 2023, 93(5):405–418.
 - 61 赵俊, 田会玲, 宋洪涛, 等. 电针对慢性不可预见性温和应激抑郁模型大鼠血清炎症因子及单胺类物质的影响. *针灸临床杂志*, 2019, 35(12):62–67.
 - 62 Chen S Y, Li J J, Yan L D, *et al.* Electroacupuncture alleviates the symptom of depression in mice by regulating the cGAS–STING–NLRP3 signaling. *Ag*, 2024, 16(8):6731–6744.
 - 63 Ulloa L. Electroacupuncture activates neurons to switch off inflammation. *Nat*, 2021, 598(7882):573–574.
 - 64 吕世盟, 张光恒, 路亦桐, 等. 基于海马代谢组学与16S rRNA测序探讨电针抗焦虑作用机制. *世界科学技术-中医药现代化*, 2024, 26(4):1036–1049.
 - 65 刘文浩, 刘文婷, 梁莹, 等. 基于转录组学技术探讨基底外侧杏仁核参与电针治疗癌痛及其诱发的抑郁情绪的分子机制. *针刺研究*, 2024, 49(7):667–677.

Research Progress of the Mechanism of Electroacupuncture in the Treatment of Anxiety Disorders

TIAN Fei¹, WANG Zhen^{1,2,3}

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201200, China; 2. Mental Health Center Affiliated to Shanghai Jiaotong University of Medicine, Shanghai 200000, China; 3. Shanghai Institute of Psychosis of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200000, China)

Abstract: Anxiety disorders form the most common mental illnesses among adults in China, characterized by high morbidity and high relapse, which seriously affect patient's life quality. Current medications for the anxiety disorders generally have slow onset of action, significant side effects, and poor patient compliance. Electroacupuncture, as a kind of complementary and alternative therapy, has been widely used in the treatment of mental diseases recently, which is quicker to take effect and has little side effect, while its mechanism has not been clarified. This paper summarized and reviewed the mechanism of electroacupuncture to improve anxiety disorders by regulating neurotransmitters, neuroendocrine and immune functions, aiming to provide a theoretical basis and diagnostic and therapeutic ideas for the clinical electroacupuncture treatment of anxiety disorders.

Keywords: Anxiety disorders, Electroacupuncture, Neurotransmitter, Neuroendocrine, Immune function

(责任编辑: 刘玥辰)