

小针刀通过足三里对肌痛共病抑郁大鼠行为学及海马 NLRP3 和 IL-1 β 表达的影响

王永志¹, 王安娜¹, 高雪松², 杜仪¹, 李丽³, 赵静洁¹

(1. 首都医科大学附属北京友谊医院中医科, 北京 100050; 2. 北京市隆福医院康复医学科北苑院区, 北京 100010; 3. 首都医科大学附属北京友谊医院国际医学部, 北京 100050)

【摘要】 目的: 观察小针刀刺激足三里穴对肌痛共病抑郁大鼠行为学及海马区 Nod 样受体蛋白 3 (Nod-like receptor protein, NLRP3) 和白介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 表达的影响。方法: 采用急性利血平腹腔注射法制备肌痛共病抑郁大鼠动物模型, 将 24 只 SD 雄性大鼠随机分为正常组、模型组、小针刀组和阿米替林组, 每组 6 只, 分别给予对应处理。检测各组大鼠 Open field 行为学以及机械痛敏程度, 智能热板仪检测各组大鼠热缩足阈值, 应用 Western blotting 免疫印迹法检测大鼠海马 NLRP3 和 IL-1 β 表达量。结果: 与模型组比较, 小针刀组大鼠足底机械痛阈明显改善 ($P < 0.01$); 与阿米替林组比较, 针刀刺激足三里可显著提高大鼠热缩足阈值 ($P < 0.05$)。在 Open field 行为学大鼠水平运动距离及穿格次数比较中, 小针刀组大鼠旷场水平运动总距离明显增加 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 大鼠穿格次数有增多趋势, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。模型组大鼠海马体 NLRP3 和 IL-1 β 表达均明显升高 ($P < 0.05$), 小针刀组 IL-1 β 表达明显降低 ($P < 0.05$); 针刺足三里可抑制大鼠海马 NLRP3 的表达, 但与模型组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 小针刀可以改善利血平导致的肌痛共病抑郁大鼠的病理状态, 其作用机制可能与抑制中枢海马内 NLRP3 炎性小体和 IL-1 β 的表达有关。

【关键词】 小针刀; 足三里; 肌痛; 抑郁

中图分类号: R245.9

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2019.12.017

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Effect of the small needle knife through the Zusanli (ST 36) on behavior and hippocampal expression of NLRP3 and IL-1 β in myalgia comorbid depressed rats WANG Yong-zhi, WANG An-na, GAO Xue-song, DU Yi, LI Li, and ZHAO Jing-jie*. *Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

ABSTRACT Objective: To observe the effect of the small needle knife through the Zusanli (ST 36) on behavior and hippocampal expression of NLRP3 and IL-1 β in myalgia comorbid depressed rats. **Methods:** The rat models of myalgia comorbid depression were prepared by intraperitoneal injection of acute reserpine. Twenty-four SD male rats were randomly divided into control group, model group, small needle knife group and amitriptyline group, 6 rats in each group. The open field behavior and mechanical pain threshold of each group were detected. The thermal pain threshold was detected by intelligent hot plate test. The expression of NLRP3 and IL-1 β in hippocampus of rats was detected by Western blotting. **Results:** Compared with the model group, the mechanical pain threshold of the foot was significantly improved in the small needle knife group ($P < 0.01$). Compared with the amitriptyline group, the small needle knife stimulation of Zusanli (ST 36) can significantly increase the thermal pain threshold in rats ($P < 0.05$); in the comparison of the horizontal movement distance and the number of crossings in the open field behavioral rats, the total distance of the open field activity of the small needle knife group was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the number of crossings in the small needle knife group had no statistically significant difference ($P > 0.05$). The expressions of NLRP3 and IL-1 β in the hippocampus of the model group were significantly increased ($P < 0.05$), and the expression of IL-1 β in the small needle knife group was significantly decreased ($P < 0.05$). The stimulation of small needle knife at Zusanli (ST 36) could inhibit the expression of NLRP3 in hippocampus of rats. However, there was no statistically significant difference compared with the model group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Small needle knife can improve the pathological state of myalgia comorbid depression caused by reserpine in rats. The mechanism may be related to

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目(编号: 7172063); 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目(编号: 2014-3-001)

Fund program: Beijing Natural Science Foundation (No. 7172063)

通讯作者: 赵静洁 E-mail: 13466376389@163.com

Corresponding author: ZHAO Jing-jie E-mail: 13466376389@163.com

the inhibition of NLRP3 inflammasome and IL-1 β expression in central hippocampus.

KEYWORDS Small needle knife; Zusanli; Myalgia; Depression

长期以来,以肌筋膜疼痛综合征(myofascial pain syndrome, MPS)和纤维肌痛综合征(fibromyalgia syndrome, FMS)为代表的肌筋膜疼痛类疾病缺乏组织形态学和生理学改变的确凿证据,实验室检查目前尚无特异性指标,其特征性疼痛或表现为弥漫性全身疼痛,或是软组织多个解剖位点的肌僵直和触痛,同时可能伴有抑郁、焦虑、失眠、肠易激惹综合征、自主神经功能紊乱等多种情志失调症状或者疾病。MPS 和 FMS 虽然没有明确的实验室病理过程,但患者多变的临床症状和动物实验结果依然让本病的研究充满了复杂性。骨肌筋膜疾病隶属中医“痹症”范畴,伴随针刀疗效观察、中医针刺、运动医学的研究,肌筋膜疼痛类疾病的机制研究逐渐得到学者们的重视。与传统针灸相比,针刀医学吸收和发挥了现代解剖学、骨伤生物力学、病理学以及无菌理论和麻醉术的优点,其优势病种相对集中,主要为肌肉骨骼和结缔组织疾病^[1]。然而,文献研究显示,有关针刀的报道中临床观察比例非常高,基础研究不到 4%,针刀医学的科研基础数据亟需提升与积累^[2]。新近研究表明,炎性细胞因子在骨骼肌筋膜类疾病的发病机制中起重要作用^[3]。劳损、缺血、缺氧等局部或外周刺激诱发机体炎性因子升高,并激活相关中枢炎性物质,导致外周神经通路障碍发展为痛性肌病,又可引发心理情绪障碍^[4]。其中,神经中枢内 Nod 样受体蛋白 3(Nod-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体被动激活可能是启动外周固有免疫系统参与 MPS 或者 FMS 发病的关键因素^[5]。本实验采用利血平致肌痛共病抑郁大鼠模型,观察小针刀刺激足三里穴对模型大鼠自主行为、疼痛行为,以及海马 NLRP3 炎性小体和白介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)表达的影响,探讨小针刀针刺治疗肌筋膜疼痛类疾病的中枢神经机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康雄性 SD 大鼠,体质量 180~220 g,购买于北京维通利华实验动物技术有限公司(实验动物许可证编号:SCXK(京)2014-0004,使用许可证编号:SYXK(京)2012-0023),于北京友谊医院实验动物中心饲养。正常昼夜节律,所有实验在昼间进行。本实验所涉及的实验动物方案均按照首都医科大学动物实验基本原则进行,并得到了首都医科大学附属北京友谊医院实验动物管理委员会的许可(伦理审查批号:14-1010)。

1.2 主要试剂及仪器

利血平注射液,购自广东邦民制药厂有限公司(批号:H44021892);智能热板仪,购自北京众实迪创科技发展有限公司(型号 YLS-6B);VonFrey 针刺痛觉测试套件(型号 Aesthesio,中国香港);自动多功能酶标仪(BioTek-ELx800,美国);e2695 高效液相色谱仪,及 2465 电化学检测器(Waters 公司,美国);AG285 电子分析天平,购自瑞士 Mettler Toledo 公司;ELISA 试剂盒,购自上海 Elisa 生物技术公司。

1.3 动物模型制备

参考国际比较认可的骨肌系统疼痛共病抑郁的造模方法^[6-8],每日给予腹腔注射利血平 1 mg/kg,连续注射 3 d,制备肌痛大鼠模型。正常组不接受造模刺激,群养,自由摄食饮水。

1.4 分组及各组处理方法

SD 大鼠按照随机数字表法分为 4 组:正常组,模型组,小针刀组,阿米替林组,每组 6 只。模型组、小针刀组、阿米替林组大鼠每日给予腹腔注射利血平 1 mg/kg,连续注射 3 d;正常组动物每日给予同体积蒸馏水。小针刀组每日 1 次针刀刺激干预,于接受注射前 1 h 进行,参考《实验针灸学》选取大鼠双侧足三里穴(胫骨结节旁开 1~2 mm,腓骨小头下 5 mm),使用直径 1.00 mm 一次性无菌小针刀,平刺或斜刺进针,深度 2~3 mm,以中等刺激切割 3~5 次为度。阿米替林组于造模前 1 h 予 10 mg/kg 盐酸阿米替林灌胃给药。

1.5 观察项目与方法

1.5.1 旷场实验(open-field test, OFT) 在末次给药结束 3 h 后首先进行测试,结合实验条件适度改动,制备大鼠旷场反应箱(89 cm×89 cm×40 cm),内壁涂黑。选取安静、暗室环境,采用 SMART3.0 动物行为学视频采集与分析系统(Panlab, Spain)跟踪活动状况。将大鼠放入反应箱中央,记录动物在旷场内 6 min 的行为学表现,系统自动计算水平运动距离及穿格数。2 只动物之间用 75%乙醇擦拭底部及四壁,后使用清水擦拭,消除乙醇气味,防止“前任者效应”。

1.5.2 机械痛测定 各组大鼠造模第 1、3 天给药结束 5 h 后,采用 Von Frey 丝测量右后足机械痛敏感度。方法:将大鼠分别放置于金属筛网上的有机玻璃箱里(20 cm×20 cm×15 cm),安静 15 min,用不同力量(1、2、4、6、8、10、15 g)的 Von Frey 丝,垂直刺其右后足底中部皮肤,施加压力至纤维丝轻微弯曲并持续 6~8 s,若大鼠出现缩足或逃逸行为则阳性反

应,表示有机械痛敏。当该力度的纤维丝刺激不能引起阳性反应时,则给予相邻大 1 级力度的纤维刺激,如在 6 s 前出现阳性反应,则给予相邻小 1 级力度的刺激,如此连续进行,不同刺激间隔 30 s。2 g 刺激强度开始,依次向最大刺激强度过渡。若刺激力度>15 g 或<1 g,阈值记为 15 g 或 1 g,以 5 次刺激引起大鼠 3 次阳性反应的最小刺激作为机械痛阈值。采用标准文献 up-down 方法,计算 50%热痛敏感缩足率。

1.5.3 热缩足阈值测定 采用智能热板仪检测各组大鼠造模后热痛阈,于造模第 1、3 天给药结束 7 h 后进行。定义热刺激开始到大鼠缩足反射发生的时间间隔为潜伏期,为疼痛阈值高低的指标。方法:环境温度保持(25.0±10.0)℃,打开热板仪,将温度设定到(52.0±0.2)℃,待热板仪温度到达,大鼠安静后(停止梳理毛发和探索性活动,约 10 min)进行实验。拿掉热板仪上的有机玻璃罩,一手捉鼠一手将其右后足贴于热板,当感觉大鼠有明显的后抽逃避动作时,锁定时间,抬腿回避的时间即为大鼠的热痛阈,实验中如大鼠 60 s 无反应,立即将其足离开热板,避免烫伤,痛阈以 60 s 计算,取 3 次结果的平均值为测定结果。

1.5.4 Western blotting 免疫印迹法检测海马 NL-RP3 及 IL-1β 表达量 完成行为学实验后,大鼠快速断头处死,冰上迅速取海马组织,液氮冻存。组织样品冰上裂解 30 min 进行蛋白提取。配制 10%、15%的分离胶,5%浓缩胶,上样、电泳、转膜。转移结束后将 PVDF 膜浸泡于 Western blotting 封闭液中,摇床中轻摇 1 h。用 1%BSA /5% milk 稀释一抗。封闭结束后,将 PVDF 膜置于杂交袋中,加入配制好的一抗,封膜 4℃孵育过夜。TBST 洗膜 3 次,每次 5 min。用 Western blotting 封闭液稀释二抗,羊抗兔-HRP 或羊抗小鼠-HRP 1:5000 稀释,室温轻摇 50 min。TBST 洗膜 5 次,每次 5 min。最后进行 ECL 反应、胶片曝光,把 PVDF 膜浸泡于 ECL 显色液中 1 min,暗室中曝光、显影并定影。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,定量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多个样本比较,数据符合正态分布且方差齐用单因素方差分析,各组间两两比较采用 LSD-t 法检验;不符合正态分布或方差不齐时用非参数的秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠机械痛、热痛行为改变比较

正常组大鼠足底对 Von Frey 丝的机械刺激最不敏感,大鼠给予利血平后,各组大鼠足底机械敏感度

急剧改变,模型组大鼠机械痛阈最低;与模型组比较,小针刀和阿米替林组大鼠足底机械痛阈明显改善(表 1)。正常组大鼠热缩足阈值最高,与正常组比较,利血平致肌痛共病抑郁模型大鼠的热缩足阈值明显降低($P<0.05$);阿米替林组热痛阈与模型组比较差异无统计学意义;小针刀组热痛阈较模型组和阿米替林组升高,故针刀治疗可缓解利血平导致的热痛觉敏感度(表 1)。

表 1 各组大鼠机械痛阈和热痛阈比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of mechanical pain threshold and thermal pain threshold among 4 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数(只)	机械痛阈(g)	热痛阈(s)
正常组	6	12.67±3.83	8.97±3.03
模型组	6	3.17±1.17 ^a	4.69±2.02 ^a
小针刀组	6	7.50±2.95 ^{ab}	8.02±1.38 ^{bc}
阿米替林组	6	6.67±2.88 ^{ab}	5.33±1.50 ^a
F 值		11.192	5.886
P 值		0.001	0.005

注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与阿米替林组比较,^c $P<0.05$ 。下同

Note:Compared with the control group,^a $P<0.05$;compared with the model group,^b $P<0.05$;compared with the amitriptyline group,^c $P<0.05$. Follows the same

2.2 各组大鼠 OFT 结果比较

结果见表 2。正常组大鼠水平运动距离及穿格次数均较高,模型组大鼠旷场实验表现出明显降低的自主与探究行为;与模型组比较,阿米替林与针刀治疗可明显改善大鼠旷场活动总距离表现;阿米替林组多于模型组,但针刀组穿格次数与模型组比较,差异无统计学意义。

表 2 各组大鼠 OFT 水平运动距离及穿格次数比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of the distance of OFT horizontal movement and the number of crossings among 4 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数(只)	旷场实验	
		距离(cm)	穿格(次)
正常组	6	2 179.19±526.87	84.33±39.55
模型组	6	347.42±150.13 ^a	34.36±4.54 ^a
小针刀组	6	976.92±96.08 ^{ab}	38.93±4.94 ^a
阿米替林组	6	786.66±156.67 ^{ab}	57.24±12.83 ^{ab}
F 值		44.009	5.978
P 值		0.001	0.004

2.3 各组大鼠海马 NLRP3 和 IL-1β 表达比较

正常组大鼠海马体 NLRP3 和 IL-1β 表达均较低,而模型组表达明显升高(表 3);阿米替林组与小针刀组较模型组 IL-1β 表达降低(表 3);与模型组比较,阿米替林组 NLRP3 表达下降,但针刀组 NLRP3 表达与模型组比较差异无统计学意义(表 3,图 1)。

表 3 各组大鼠海马 NLRP3 和 IL-1β 表达比较($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab.3 Comparison of NLRP3 and IL-1β expression in hippocampus of each group ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	鼠数(只)	NLRP3	IL-1β
正常组	6	100	100
模型组	6	458.40±129.74 ^a	364.40±43.43 ^a
小针刀组	6	411.40±194.34 ^a	253.20±93.90 ^{ab}
阿米替林组	6	251.20± 64.78 ^{ab}	192.20±54.23 ^{ab}
F 值		9.030	18.033
P 值		0.001	0.001

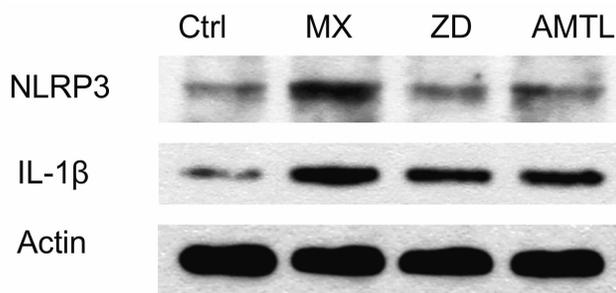


图 1 Western blotting 检测海马 NLRP3 和 IL-1β 蛋白的表达。Ctrl: 正常组;MX:模型组;ZD:小针刀组;AMTL:阿米替林组

Fig.1 Western blotting analysis of NLRP3 and IL-1β protein expression in hippocampus. Ctrl:Control group; MX:Model group;ZD:Needle knife group; AMTL:Amitriptyline group

3 讨论

3.1 足三里与机体免疫镇痛的关系

MPS 和 FMS 的发病除了疼痛外常常伴有情绪不佳、焦虑或者抑郁状态。一般认为,除了生物力学原因以外,MPS 和 FMS 病因可能与失眠、情绪障碍、神经递质异常以及免疫代谢紊乱等有关。针刀疗法是国内中医骨伤科治疗 MPS 和 FMS 的有效方法,是在传统中医基础理论指导下,以及在古代九针中的针、锋针等长期实践经验上,借鉴外科软组织松解手术方法而创建的中医新疗法。针刀医学以经络理论为根基,强调从经络刺激传递至中枢系统,中枢系统再反馈到相应的内脏系统、组织、器官,产生相应的整体性调节作用。经络理论认为人的身体是由内在、外在器官组成的动态有机整体,两者通过经络相互连接,而气的运行则依靠经络的通畅与否。健康情况

下,人体处于平衡状态,人之正气运行通畅,给予器官结构和组织功能提供必需的重要能量。足三里作为穴位之一,是经络上特殊的点,可供气进入、传出、交汇和聚积;足三里穴亦是足阳明胃经合穴,能调畅脾胃肠气机,可有效调治虚劳、疼痛、肝郁以及乏力等病症^[9]。现代医学研究表明,针刺足三里穴可以显著提高机体免疫力^[10]。其作用机制可能与中枢以及外周迷走神经调制有关^[11]。针刺止痛,同时也与中枢内神经递质的改变密切相关^[12]。

NLRP3 炎性体分子量约为 700 kda,是一种由细胞浆内天然免疫识别受体参与组装的多蛋白复合物,为目前炎症体中最明确的模式识别受体,可被感染、活性氧、创伤应激代谢产物、胞内病原微生物、ATP 等多种外源或内源性因素激活^[13]。NLRP3 同时是半胱天冬酶-1(caspase-1)活化所必需的反应平台,可剪切与成熟 IL-1β 等促炎细胞因子,参与天然免疫系统的激活并对炎症反应的发生发展与转归至关重要。除了炎症反应,NLRP3 炎性小体在抑郁症的发病机制中同样起到重要作用,是疼痛抑郁共病的关键因素之一^[14]。目前,国内已经开始出现针刺不同穴位改善 NLRP3 炎性小体免疫机制的临床与基础研究,MPS 和 FMS 的 NLRP3 调节及其相关免疫治疗鲜有报道。

3.2 小针刀通过刺激足三里抑制海马中枢炎症因子表达并缓解疼痛抑郁共病

目前,很多研究显示刺激触发点局部组织可以通过中枢途径调节疾病发展与转归的状态,针刀疗法如何通过中枢影响外周的作用机制尚不十分明确。本实验给予大鼠利血平模拟致肌痛共病抑郁的病理状态,检测 NLRP3 炎性小体中枢海马信号疼痛炎症通路重相关蛋白的表达变化,并通过行为学指标观察模型小鼠抑郁样行为能否得以改善,同时观察针刀刺激足三里穴通过外周-中枢机制改善肌痛大鼠疼痛与抑郁行为的分子生物学改变。在减缓肌痛方面,有学者发现针刀通过刺激触发点局部软组织,可减轻肌筋膜疼痛综合征肌组织压力,并能促进局部 ATP 和肌糖元合成加快乳酸的代谢,减低乳酸含量,从而对肌肉能量代谢进行有效调控,缓解肌肉持续收缩状态、改善肌肉疼痛等症^[15]。本实验中大鼠造模后足底机械敏感度急剧改变,模型组大鼠机械痛阈最低,经针刀足三里刺激后大鼠足底机械痛阈明显改善。在大鼠热缩足阈值实验方面,针刀可显著缓解利血平导致的热痛觉敏感度,其改善程度优于阿米替林组。

除了外周机制,有研究发现局部针刀刺激膝关节,大鼠中枢神经 5-羟色胺和儿茶酚胺类神经递质

的合成和代谢会发生相应变化,骨关节炎疼痛明显缓解^[16]。也有研究者发现 MPS 模型大鼠血清和局部组织中的 5-羟色胺和去甲肾上腺素明显增加,而针刀疗法可减少局部组织及血清中的去甲肾上腺素、5-羟色胺、P 物质含量,起到一定治疗作用^[17-18]。针刀松解法也能抑制骨关节炎兔血清中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎性因子的合成,减慢金属蛋白酶的合成,抑制软骨基质降解,缓解其对软骨细胞和滑膜细胞的破坏^[19]。本实验中,小针刀刺激外周足三里后大鼠 OFT 行为学指标明显改善,降低此炎症通路中 IL-1 β 的表达量,说明小针刀在一定程度上可以缓解外周肌筋膜疼痛和中枢抑郁共病的情况。

总之,针刀可以改善利血平导致的大鼠肌痛共病抑郁的病理状态,其作用机制可能与抑制中枢海马内 NLRP3 炎性小体和 IL-1 β 的表达有关。进一步的研究将集中在炎症介质通过何种神经传入信号进入或激活中枢相关细胞因子受体方面,期待为小针刀治疗 MPS 和 FMS 类疾病的外周及其中枢作用机制提供基础数据。

参考文献

- [1] 刘福水,方婷,金德忠,等. 针刀疗法疾病谱的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(7): 1484-1487.
LIU FS, FANG T, JIN DZ, et al. Study on disease menu of acupotomy therapy [J]. Liao Ning Zhong Yi Za Zhi, 2018, 45(7): 1484-1487. Chinese.
- [2] 张义,权伍成,尹萍,等. 针刀疗法的适应证和优势病种分析[J]. 中国针灸, 2010, 30(6): 525-528.
ZHANG Y, QUAN WC, YIN P, et al. Analysis on indications and dominant diseases of acupotomy [J]. Zhongguo Zhen Jiu, 2010, 30(6): 525-528. Chinese.
- [3] Tournadre A, Miossec P. A critical role for immature muscle precursors in myositis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(7): 438-442.
- [4] Sugihara T, Okiyama N, Watanabe N, et al. Interleukin-1 and tumor necrosis factor α blockade treatment of experimental polymyositis in mice [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(8): 2655-2662.
- [5] Zhou R, Yazdi AS, Menu P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. Nature, 2011, 469(7329): 221-225.
- [6] Nagakura Y, Oe T, Aoki T, et al. Biogenic amine depletion causes chronic muscular pain and tactile allodynia accompanied by depression: A putative animal model of fibromyalgia [J]. Pain, 2009, 146(1): 26-33.
- [7] Arora V, Kuhad A, Tiwari V, et al. Curcumin ameliorates reserpine-induced pain-depression dyad: behavioural, biochemical, neurochemical and molecular evidences [J]. Psychoneuroendocrinology, 2011, 36(10): 1570-1581.
- [8] Ogino S, Nagakura Y, Tsukamoto M, et al. Systemic administration of 5-HT_{2C} receptor agonists attenuates muscular hyperalgesia in reserpine-induced myalgia model [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2013(108): 8-15.
- [9] 沈晓炜,肖夏,赵纪岚. 足三里针刺镇痛研究进展及理论探讨[J]. 黑龙江医学, 2015(10): 1115-1117.
SHEN XW, XIAO X, ZHAO JL. Research progress and theoretical discussion on analgesia of acupuncture in Zusanli [J]. Hei Long Jiang Yi Xue, 2015(10): 1115-1117. Chinese.
- [10] Goldman N, Chen M, Fujita T, et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture [J]. Nature Neuroscience, 2010, 13(7): 883-888.
- [11] Lin L, Skakavac N, Lin X, et al. Acupuncture-induced analgesia: the role of microglial inhibition [J]. Cell Transplant, 2016, 25(4): 621-628.
- [12] Tang Y, Yin HY, Rubini P, et al. Acupuncture-induced analgesia: a neurobiological basis in purinergic signaling [J]. Neuroscientist, 2016, 22(6): 563-578.
- [13] Song L, Pei L, Yao S, et al. NLRP3 inflammasome in neurological diseases, from functions to therapies [J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 63.
- [14] Kaufmann FN, Costa AP, Ghisleni G, et al. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: clinical and preclinical findings [J]. Brain Behav Immun, 2017, 64(17): 367-383.
- [15] 杜宁宇. 针刀干预对触发点模型大鼠肌肉 ATP、肌糖元和乳酸含量的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
DU NY. Effect of needle knife intervention on ATP, muscle glycogen and lactic acid content in rats with trigger point model [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2017. Chinese.
- [16] 嵇波,郭长青,金燕,等. 针刀和电针对膝骨关节炎大鼠痛阈和中枢单胺类神经递质的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 26(6): 1091-1094
JI B, GUO CQ, JIN Y, et al. Effects of acupotomy and electro-acupuncture on pain threshold and monoamine neurotransmitters of central nerves in rats with knee osteoarthritis [J]. Zhongguo Bing Li Sheng Li Za Zhi, 2009, 26(6): 1091-1094. Chinese.
- [17] 王金荣,王永志,董福慧,等. 小针刀对肌张力增高大鼠脊髓和背根神经节内 P 物质影响的研究[J]. 中国骨伤, 2010, 23(9): 692-695.
WANG JR, WANG YZ, DONG FH, et al. Effects of small needle knife on the substance P in the dorsal root ganglion and spinal cord of rats [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2010, 23(9): 692-695. Chinese with abstract in English.
- [18] 吴彤,郭长青,张义,等. 针刀干预对肌筋膜疼痛综合征模型大鼠 5-HT 和 NE 的影响[J]. 天津中医药, 2017(07): 51-54.
WU T, GUO CQ, ZHANG Y, et al. Effect of needle knife intervention on 5-HT and NE in rats with myofascial pain syndrome [J]. Tian Jin Zhong Yi Yao, 2017(07): 51-54. Chinese.
- [19] 嵇波,刘清国,符永鑫,等. 针刀松解法、电针对膝关节骨关节炎兔 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量影响的比较[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(6): 1165-1169.
JI B, LIU QG, FU YY, et al. Effect of the acupotomy and electro-acupuncture on the serum contents of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in rabbits with knee osteoarthritis [J]. Zhongguo Bing Li Sheng Li Za Zhi, 2009, 25(6): 1165-1169. Chinese.

(收稿日期: 2019-06-20 本文编辑: 连智华)