



针刺治疗偏头痛的机制研究进展

黄雅帝¹,何婷婷¹,陈雯雯¹,刘永辉²

(1. 广西中医药大学, 广西南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530023)

摘要:偏头痛是一种常见的失能性原发性头痛,严重影响患者的工作及生活。针刺对偏头痛预防性治疗及急性期治疗在临床上被证实确有疗效,诸多学者通过临床研究及动物实验对针刺治疗偏头痛的机制进行了不同角度的探索。得出针刺主要是调节三叉神经血管通路相关物质水平、改善脑血管血流速度、抑制 c-fos 基因及蛋白水平表、调节脑功能网络的异常连接等作用起到治疗偏头痛的结论。

关键词:偏头痛;针刺;5-HT 及其受体;CGRP;SP;NO;c-fos 基因及蛋白;脑血管血流速度

中图分类号:R246.6

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2024)08-0022-03

Research Progress on Mechanism of Acupuncture Treatment for Migraine

HUANG Yadi¹, HE Tingting¹, CHEN Wenwen¹, LIU Yonghui²

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

Abstract: Migraine is a common incapacitated primary headache, which seriously affects the patient's work and life. Acupuncture has been clinically proven to be effective in the preventive treatment and acute phase treatment of migraine. Many scholars have explored the mechanism of acupuncture in the treatment of migraine from different angles through clinical studies and animal experiments. It is concluded that acupuncture can regulate the levels of trigeminal vascular pathway related substances, improve cerebral blood flow velocity, inhibit c-fos gene and protein level and regulate the abnormal connection of brain functional network to treat migraine.

Keywords: migraine; acupuncture; 5-HT and its receptor; CGRP; SP; NO; c-fos gene and protein; cerebrovascular blood flow velocity

偏头痛是一种常见的失能性原发性头痛,其特征为反复发作、单侧搏动性的中重度头痛,日常体力活动使头痛加重,伴恶心、呕吐或畏声、畏光等症^[1]。我国偏头痛的患病率为 9.3%,女性与男性之比约为 3:1^[2]。偏头痛使患者的生活质量降低,并产生较重的经济负担^[3]。针刺治疗头痛已有上千年历史,其临床疗效^[4]已得到广泛认可。本研究针对针刺治疗偏头痛的临床研究及动物实验进行综述,总结目前已知的针刺治疗偏头痛机制。

1 偏头痛的发病机制

目前公认的偏头痛发病机制有三叉神经血管学说和皮质扩散抑制学说(CSD)。三叉神经血管学说认为当三叉神经及其纤维受刺激后,引起 P 物质、降钙素基因相关肽(CGRP)和其他神经肽释放增加,作用于邻近脑血管壁,引起脑血管扩张

而诱发搏动性头痛,使血管通透性增加,血浆蛋白渗出,产生无菌性炎症,刺激痛觉神经传入中枢,形成恶性循环。CSD 指由大脑皮质局部神经元兴奋引起神经元过度去极化,并且局部向周围扩散,这种短暂的去极化波扩散速度为 3~5 mm/min, CSD 可以解释偏头痛的先兆症状。目前针刺治疗偏头痛的基础研究主要围绕三叉神经血管学说机制进行。

2 针刺治疗偏头痛的中医理论基础

偏头痛在传统医学中归属于“头痛”范畴,也称头风,病位在脑,《素问·风论篇》云:“风气循风府而上,则为脑风”。奠定了头痛的理论基础。《针灸大成·头面门》曰“偏正头风及两额角痛”。《针灸大成·杂病穴法歌》曰:“一切风寒暑湿外邪,头疼发热外关起”。《灵枢·厥病》曰:“厥头痛,项先痛,腰脊为应,先取天柱,后取足太阳;厥头痛,头痛甚,耳前后脉涌有热,泻出其血,后取足少阳;厥头痛,意善忘,按之不得,取头面左右动脉,后取足太阴;厥头痛,头脉痛,心悲,善泣,视头动脉反盛者,刺令去血,后调足厥阴”。这为后世六经头痛学说的形成与完善、针刺治疗头痛的取穴思路及行针手法提供了理论依据。《针灸甲乙经·大寒内薄骨髓阳逆发头痛第一》曰:“厥头痛,贞贞而痛,泻头上五行,行五,先取手少阴,后取足少阴”;“厥头痛,脉痛,心悲喜泣,视头动脉反盛者,乃刺之,尽去血,后调足厥阴”。《针灸甲乙经·阳厥大惊发狂病第二》曰:“癡疾始生,先不乐,头重痛,直视举目赤,其作极已而烦心。候之于颜,取手太阳、阳明、太阴血变而止”;《针灸甲乙经》中

基金项目:第七批全国老中医专家学术经验继承工作项目(国中医药人教函[2022]76号);广西中医临床优秀人才项目(桂中医药科教发[2022]14号);广西医疗卫生适宜技术开发与推广运用项目(S2019023);广西中医药管理局自筹经费项目(GXZY20210035)

作者简介:黄雅帝(1997-),女,广西南宁人,硕士在读,研究方向:脑血管疾病防治与研究。

通讯作者:刘永辉(1982-),男,河南巩义人,主任医师、教授,硕士研究生导师,硕士,研究方向:脑血管疾病防治与研究。E-mail:liuyonghui626@126.com。



描述了头痛的病因病机及针刺穴位。《四总穴歌》曰：“头项寻风池”。之说。自古以来，针刺治疗头痛的理论一直在发展中，为现代医者针刺治疗头痛患者提供了理论的基础。

3 针刺治疗偏头痛的机制

3.1 调节三叉神经血管通路相关物质的水平

3.1.1 5-羟色胺(5-HT)及其受体 5-HT作为一种神经递质存在于中枢神经系统(CNS)中,具有强收缩血管的作用,CNS中的5-HT发挥的作用因受体亚型不同而不同,5-HT能神经元在脑干下行痛觉调控通路上通过介导5-HT受体亚型的分布及表达,发挥其抑制/易化疼痛的双向调痛作用,参与偏头痛发病及中枢痛觉敏化的形成^[5]。

于秀凤等^[6]发现循经针刺治疗慢性偏头痛患者可以使血清中的5-HT水平上升^[7],并能有效减少患者的发作频率、持续时间,降低疼痛程度。电针刺激偏头痛大鼠“风池”后,偏头痛大鼠中脑导水管周围灰质区5-HT₇阳性神经元数目和蛋白相对表达量显著降低^[8];三叉神经节与三叉神经脊束核尾侧亚核的5-HT_{1D}受体表达升高^[9]。曲正阳等^[10-11]同样检测出电针刺激“风池”后偏头痛大鼠TG、TNC与中缝大核中5-HT_{1F}、5-HT_{1B}受体mRNA和蛋白表达均提高。PEI等^[12]发现电针治疗偏头痛大鼠后,大鼠下行通路中的5-HT₇表达降低。由上可知,针刺可以通过上调5-HT水平,与5-HT_{1A/B/D/F}、5-HT₇等受体分别结合,抑制脑干下行痛觉调控通路上的分布及表达,发挥其抑制疼痛作用起到抑制偏头痛发作的作用。

3.1.2 降钙素基因相关肽(CGRP) CGRP是一种神经递质,通过激活平滑肌细胞内的腺苷环化酶,可使脑血管和小动脉扩张^[13]。CGRP在三叉神经节神经元中含量丰富,从外周神经和中枢神经末梢释放,CGRP释放含量增加可以引起一氧化氮合成增加、三叉神经敏化^[14]和脑血管扩张导致偏头痛发作。经过针刺联合散偏汤治疗后的偏头痛患者,血清中CGRP水平较治疗前明显降低^[15],并有效减少慢性偏头痛患者偏头痛发作频率、持续时间,降低疼痛程度^[7]。动物研究发现^[16]偏头痛大鼠模型血清中CGRP的含量较正常大鼠表达高,但经过电针治疗后,偏头痛大鼠模型血清中CGRP的含量降低,且针刺可降低偏头痛大鼠三叉神经脊束核CGRPmRNA的表达水平^[17]。针刺治疗可以通过调节CGRPmRNA的表达,减少CGRP的释放,抑制三叉神经血管通路中的神经源性炎性反应,降低三叉神经系统的敏化,阻止其扩张血管的作用,进而缓解偏头痛的症状。

3.1.3 P物质(Substance P,SP) SP是一种具有舒张血管和降低血压功能的神经肽,分布于中枢及外周神经系统,SP经由神经激肽受体(NK1R)介导,参与痛觉调节功能,兴奋神经元,升高神经细胞的敏感性,激活三叉神经血管系统,从而诱发偏头痛^[18-19]。经电针少阳经特定穴后的偏头痛大鼠血清中SP水平降低,痛阈值明显升高^[20-21],表明电针针刺可以降低偏头痛大鼠中的SP水平和疼痛阈值^[22]。另外的实验发现电针刺激大鼠单穴或多穴都可以降低SP的含量,减轻大鼠痛觉过敏反应。黄绍磊等^[23]通过实验发现疏肝调神针法可以双向调节NK1R的表达,表现为在三叉神经脊束核中表达明显升高,中脑中NK-1R的mRNA表达均明显降低。由此可见,针刺可以有效的降低SP水平,抑制NK1R的表达,减少经NK1R介导SP兴奋神经元的作用,达到调节痛觉传递系统,抑制疼痛,可能是改善偏头痛症状的机制之一。

3.2 改善脑血管血流动力学

脑血管血流速度异常是偏头痛急性发作的主要病理基础,

偏头痛发作时血管舒缩功能障碍引起脑血流量变化,包括脑动脉痉挛缺血引发先兆症状,脑血管扩张引起血管壁局限性水肿等,使头痛由搏动性转化为持续性^[24]。针刺具有改善颅内主要动脉收缩期最大血流速度峰值的作用,进而缓解偏头痛^[25]。针刺结合盐酸氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛患者,可以使大脑前动脉(ACA)、大脑中动脉(MCA)、大脑后动脉(PCA)、椎动脉(VA)、基底动脉(BA)血流速度降低^[26]。张健等分别^[27]分别使用常规针刺法和辨经刺并结合“三风一针”透刺法治疗无先兆偏头痛患者,均有良好的即时镇痛效果,同时还能改善患者MCA、PCA、BA、VA的平均流速值(MFV)。研究表明^[7],朱璘针灸抑制Ⅱ型手法治疗慢性偏头痛患者,其降低ACA、PCA、MCA、BA脑血管血流速度优于盐酸氟桂利嗪胶囊单药治疗组。奋医针刺疗法^[28]同样能纠正偏头痛患者脑动脉血流异常。

3.3 调节一氧化氮(NO)表达水平

偏头痛发作与体内高水平的NO、NOS有关^[29],NO具有血管扩张和神经传递的作用,NO与溶性鸟苷酰环化酶(sGC)结合,通过一系列化学反应催生cGMP,可以通过激活NO-cGMP信号转导通路,导致偏头痛发作^[30-31]。单用电针少阳经穴预防、电针少阳经穴治疗或电针少阳经穴(预防+治疗)的方式对偏头痛大鼠血清中NO表达均有下调的影响^[16]。刺法(病位在左,刺在右)和常规针刺法治疗的肝阳上亢型偏头痛患者,血浆中的NO水平均明显下降,且巨刺组优于常规针刺组^[32]。由此推测针刺可以抑制血清中NO的表达,抑制NO-cGMP信号通路的激活,恢复脑血管流量灌注,达到改善偏头痛的作用。

3.4 调节c-fos基因及蛋白的表达

c-fos基因是一种即刻早期基因,在正常情况下,c-fos基因表达水平很低,但受到伤害性刺激时(如脑缺血、血管性病变、神经冲动等),c-fos基因立即被启动复制并转录表达,动物实验表明,偏头痛发生时c-fos基因及蛋白表达升高^[33],电针刺激可以下调偏头痛大鼠模型的c-fos基因及蛋白表达^[34-35]。周倩文^[36]通过研究发现针刺可以降低偏头痛大鼠PAG区c-fos阳性细胞数。XU等^[21]同样发现电针治疗后偏头痛大鼠TG中c-fos阳性细胞的数量减少和c-fos蛋白的水平降低。针刺改善偏头痛症状的机制之一是通过降低三叉神经节c-fos基因表达及蛋白水平实现的。

3.5 调节脑功能网络

脑功能网络是一些具有相同功能的大脑区域之间一定连接,表现为脑区之间的功能连接,偏头痛与静息态脑功能网络连接异常有关^[37-38],在偏头痛患者中,疼痛相关网络的脑区功能连接度被削弱。针刺对偏头痛改变的脑功能网络连接具有特异性修复作用,且功能连接恢复程度与临床症状改善情况呈明显正相关^[39]。有学者研究发现针刺治疗可以减少偏头痛发作频率、降低VAS评分、SAS及SDS评分,同时减弱偏头痛患者DMN内的左侧海马旁回(PHC)与前内侧前额叶皮层(aMPFC)、背内侧前额叶皮层(dMPFC)、颞旁叶(LTC)的功能连接,以及减弱双侧后扣带回(PCC)与dMPFC功能连接^[40]。针刺对偏头痛产生镇痛作用,与改善偏头痛患者脑区异常的脑功能网络连接,调节痛觉传递相关脑区,尤其是疼痛处理、视觉处理以及感觉相关^[38]。

4 小结

偏头痛的发生除了与三叉神经血管通路中5-羟色胺(5-HT)及其受体分布异常、SP水平升高、CGRP释放增加相关,还与脑血管血流速度异常、NO表达水平升高、c-fos基因及蛋



白表达升高、静息态脑功能网络连接异常有关。针刺治疗偏头痛疗效显著,已被广泛运用于临床治疗,且通过临床疗效研究和动物实验研究证实,针刺可以通过调节 5-HT 及其受体、CGRP、SP、NO 的表达,改善脑血管血流速度,抑制 c-fos 基因及蛋白水平表达,调节脑功能网络的异常连接,从而实现对偏头痛症状的缓解,脑功能的恢复。然而,针刺治疗偏头痛的机制并未完全明确,仍需不断探索针刺治疗偏头痛的机制,为偏头痛患者提供个体化治疗提供更科学的理论依据。

参考文献

[1] ANON. Headache classification committee of the international headache society (ihs) the international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia, 2018, 38(1): 1-211.

[2] 佚名. 中国偏头痛防治指南[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(10): 721-727.

[3] 陆佳洁, 赵红如. 偏头痛疾病负担研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2022, 22(2): 69-72.

[4] 刘鑫. 针刺治疗偏头痛随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2016, 30(6): 92-93.

[5] 徐晓白, 刘璐, 赵洛鹏, 等. 偏头痛病理生理机制与 5-HT_{1D} 受体相关性研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(4): 274-280.

[6] 于秀凤, 田立军. 循经针刺对偏头痛的即刻疗效及其机制探讨[J]. 世界中医药, 2019, 14(6): 1581-1585.

[7] 柯洪奎, 涂韶恒, 沈玉杰, 等. 朱璉针灸抑制 II 型手法治疗慢性偏头痛及对血清 5-HT、VEGF、CGRP 的影响[J]. 中国针灸, 2021, 41(10): 1079-1083.

[8] 裴培, 陈怀珍, 王艳昕, 等. 电针对偏头痛大鼠中脑导水管周围灰质 5-羟色胺 7 受体和血浆降钙素基因相关肽表达的影响[J]. 针刺研究, 2017, 42(6): 510-513, 556.

[9] 赵洛鹏, 刘璐, 裴培, 等. 电针对偏头痛大鼠 5-HT_{1D} 受体表达的调控作用研究[J]. 吉林中医药, 2017, 37(7): 711-714.

[10] 曲正阳, 裴培, 刘璐, 等. 电针对缓解期偏头痛大鼠脑 5-羟色胺 1F 受体 mRNA 及蛋白表达的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(2): 157-161.

[11] 朱玉璞, 裴培, 刘璐, 等. 电针对电刺激硬脑膜偏头痛大鼠模型 5-HT_{1B} 受体的调节作用[J]. 世界中医药, 2017, 12(12): 3058-3062.

[12] PEI P, LIU L, ZHAO L, et al. Electroacupuncture exerts an anti-migraine effect via modulation of the 5-HT_{1D} receptor in the conscious rat[J]. Acupuncture in Medicine, 2019, 37(1): 47-54.

[13] L E. CGRP and migraine; from bench to bedside. [J]. Revue neurologique, 2021, 177(7): 1236.

[14] Smriti I, W K J, H M O, et al. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. [J]. Headache, 2019, 59(5): 659-681.

[15] 刘文瑜, 易志红, 陈利江, 等. 针刺联合散偏汤对偏头痛患者血清 CGRP、5-HT 及 NOS 水平的影响[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(1): 15-19.

[16] 刘秋佳, 叶意红, 王乾娜, 等. 电针少阳经穴对偏头痛大鼠行为学、50% 缩足阈值及血清 ET、NO、CGRP 含量的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5428-5432.

[17] 张亚兰, 宋伯骥, 贺煜浚, 等. 针刺对偏头痛大鼠脑 IL-6、TNF- α 及三叉神经脊束核 CGRP 水平的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(1): 59-64.

[18] CA J E, V P R, MAJID S, et al. Neurokinins and their receptors in the rat trigeminal system: Differential localization and release with implications for migraine pain. [J]. Molecular pain, 2021, 17: 17448069211059400.

[19] GRAEFE SB, RAHIMI N, MOHIUDDIN SS. Biochemistry, Substance P. 2023 Jul 30. In: StatPearls [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023: 32119470.

[20] 王乾娜, 刘秋佳, 叶意红, 等. 不同时期电针少阳经特定穴对偏头痛大鼠血清中 5-HT 及 SP 含量的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(11): 2795-2798.

[21] 王乾娜, 刘秋佳, 叶意红, 等. 电针少阳经特定穴与非经穴对偏头痛大鼠血清中相关神经递质及 50% 缩足阈值的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(11): 2802-2804.

[22] XU X, LIU L, ZHAO L, et al. Effect of Electroacupuncture on Hyperalgesia and Vasoactive Neurotransmitters in a Rat Model of Conscious Recurrent Migraine [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2019, 2019: 9512875.

[23] 黄绍磊, 王萌萌, 耿炜, 等. 疏肝调神针法对偏头痛大鼠神经激肽-1 受体基因及蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(4): 986-989.

[24] 谭亮, 樊光辉. 偏头痛发病机制的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2012, 17(9): 571-573.

[25] 林海波, 郁保生, 常小荣, 等. 针刺少阳经特定穴治疗偏头痛患者近期疗效及脑血流速度的临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(3): 846-848.

[26] 邓凯峰, 李雪, 陆惠玲, 等. 针刺对偏头痛患者疼痛及脑血流动力学的影响: 随机对照研究[J]. 中国针灸, 2021, 41(2): 115-120.

[27] 张健, 陈幸生, 王频, 等. 辨经刺并结合“三风一针”对无先兆偏头痛急性期即时镇痛及脑血流速度的影响[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(2): 147-152.

[28] 袁彬, 陈艳, 蓝丽康, 等. 奋医针刺疗法对偏头痛患者脑血流动力学的影响[J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(12): 1431-1434.

[29] 姜立志, 吴二兵, 沈丽华, 等. 天舒胶囊对偏头痛患者一氧化氮、一氧化氮合酶及血流动力学的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(8): 2450-2452.

[30] A A P, ZACHARIAH B, SIMON A. Targeted Nitric Oxide Synthase Inhibitors for Migraine. [J]. Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2018, 15(2): 391-401.

[31] SEDAT Y. Serum NO, S100B, NSE concentrations in migraine and their relationship [J]. Journal of Clinical Neuroscience, 2020, 82(PA): 32-35.

[32] 闫兵, 吴永刚, 魏燕芳, 等. 巨刺法治疗肝阳上亢型偏头痛的临床疗效及其对患者血浆 NO 含量的影响(英文)[J]. World Journal of Acupuncture-Moxibustion, 2015, 25(2): 1-6.

[33] 成光宇, 赵德喜, 荣春书, 等. 和解止痛颗粒对偏头痛大鼠模型 c-fos 与 c-jun 基因表达影响的研究[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(4): 4.

[34] 张慧, 何胜东, 陈贵全, 等. 电针经犬尿酸通路抑制硝酸甘油对大鼠血清 CGRP 水平和三叉神经尾核 c-Fos 和 CamK II 表达的影响[J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(1): 13-16.

[35] 张慧, 何胜东, 胡幼平, 等. 电针预处理对偏头痛大鼠三叉神经尾核 CB1 和 C-fos 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 324-328.

[36] 周倩文. 针刺对偏头痛 CGRP、 β -EP、5-HT、c-fos 含量影响及相关机制研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2018.

[37] 陈怡, 余成新. 偏头痛临床分期静息态脑功能连接研究进展[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(4): 822-824.

[38] 陈敦耀, 杨嘉君, 曾卫明, 等. 基于复杂网络的偏头痛患者脑功能连通性研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2015, 23(6): 418-422.

[39] 李晓陵, 范婷婷, 王珑, 等. 针刺治疗偏头痛脑功能网络连接机制研究进展[J]. 上海针灸杂志, 2023, 42(3): 326-330.

[40] 贾菁楠, 闫超群, 齐晓环, 等. 基于功能磁共振初探针刺对偏头痛患者默认模式网络的影响[J]. 中国针灸, 2021, 41(10): 1074-1078.