

针灸治疗癫痫的作用机理研究概况

吴立群 邹小秋 李荣蓉 谢 丹 李可欣 汤顺莉 易 玮

(广州中医药大学, 广东广州 510405)

摘 要 临床上针灸治疗癫痫具有较好的疗效,也开展了大量的实验研究,取得了较大的进展。针灸对脑电活动、脑神经细胞、细胞因子、钙离子、一氧化氮、神经递质等多方面均有一定影响。目前针灸治疗癫痫的机制研究以动物实验为主,其选穴较局限,目前对百会、大椎的选穴频率较高,研究较为集中,缺少突破性的穴位观察及辨证选穴、随症加减的整体调节作用的研究,难以进行有效比较。为进一步研究本病,应制定统一的中医辨证分型标准,应用循证医学的方法进行合理的科研设计,这是提高研究科学性、可靠性的前提条件。

关键词 针灸疗法 癫痫 综述 实验研究

中图分类号 R742.105

文献标志码 A

文章编号 1672-397X(2018)02-0082-04

癫痫(epilepsy)是由多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电的临床综合征,临床表现具有发作性、短暂性、重复性和刻板性的特点。癫痫状态若不及时治疗可因高热、循环衰竭、电解质紊乱或神经元兴奋毒性损害导致永久性脑损害,甚至死亡,必要时需按急症方式处理。针灸作为中医特色的疗法之一,在急救中具有一定的作用,对于本病的治疗也有较好效果。近年来,开展了大量的针灸抗癫痫的动物实验,研究其发病机制和作用途径,并取得了突破性的进展,进一步为临床上针灸治疗癫痫提供了确切的实验依据,并得到现代医学

理论的支持。现将针灸治疗癫痫作用机制的实验研究进展概述如下。

1 针灸对脑电活动的影响

癫痫的病因复杂,发病机理也不尽相同,但大量神经元反复发作的异常同步放电却是其细胞水平的基本特点之一^[1]。癫痫的发作期均存在脑电图的改变,因此脑电图对癫痫的诊断、指导用药和预后评价都有着重要作用。何伟等^[2]探讨了电针耳甲对癫痫大鼠的抑制效应及机制。结果表明电针耳甲、大椎穴都能改善癫痫大鼠的行为学表现,且电针耳甲效果优于电针大椎穴的效果;电针耳甲预处理也具有

- [5] CARMAN L S, GAGE F H, SHULTS C W. Partial lesion of the substantia nigra: relation between extent of lesion and rotational behavior[J]. Brain Res, 1991, 553 (2): 278.
- [6] KURIBARA H, HIGUCHI Y, TADOKORO S. Effects of central depressants on rota-rod and traction performances in mice[J]. Jpn J Pharmacol, 1977, 27 (1): 121.
- [7] 李晓明, 张丽华, 慕艳秋, 等. 镇肝熄风汤对帕金森病肝阳上亢证大鼠旋转行为的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18 (12): 2138.
- [8] ALI S F, BINIENDA Z K, IMAM S Z. Molecular aspects of dopaminergic neurodegeneration: gene-environment interaction in parkin dysfunction[J]. Int J Environ Res Public Health, 2011, 8 (12): 4702.
- [9] 陆征宇, 赵虹, 汪涛, 等. 针刺对帕金森病小鼠行为学及纹状体神经元凋亡的影响[J]. 针刺研究, 2012, 37 (3): 189.
- [10] 徐德洲, 冯为菊, 李玉梅, 等. 天麻素对帕金森病合并轻度

认知功能损害患者的认知和运动功能影响[J]. 环球中医药, 2013, 6 (S1): 63.

- [11] 王维扬, 黄怀宇. 天麻素治疗帕金森病大鼠的实验研究[J]. 实用老年医学, 2013, 27 (5): 404.

- [12] HEMANT K, IN-SU K, SANDEEP V M, et al. Gastrodin protects apoptotic dopaminergic neurons in a toxin-induced Parkinson's disease model[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013 (3): 10.

第一作者: 张立娟(1981—), 女, 医学博士, 主治医师, 主要从事针灸治疗老年病的基础与临床研究。

通讯作者: 彭伟, 医学硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师。pengwei0625@163.com

收稿日期: 2017-08-18

编辑: 吴 宁

预防癫痫发作的作用,但其作用机制与迷走神经刺激疗法(VNS)的不同,而是可能与刺激了迷走神经耳支相关。王津存等^[3]利用脑立体定位手段,将电极埋入大鼠脑部双侧额叶皮质、海马和杏仁核,观察电针刺激百会穴对锂-匹罗卡品诱导致痫大鼠的行为及脑电活动的影响。结果表明电针穴位刺激干预在明显抑制诱导致痫大鼠慢性期自发反复发作次数的同时,也明显抑制了致痫大鼠与癫痫发作关系密切部位的放电次数,尤其以杏仁核为著;因电针穴位刺激后多个脑区放电明显受到抑制,而推测出电针穴位刺激治疗癫痫的电生理机制与可能存在的穴位-神经传入解剖途径有关。又因百会穴被认为是三叉神经和两侧枕大神经的重叠支配区域,而认为电针刺激致痫大鼠百会穴产生的脑电和行为学改变与电针刺激产生的神经冲动传入脑干三叉神经感觉核后,经网状结构投射到脑内多个区域,继而产生由针灸启动的抑痫信号有关,该抑痫信号纠正清除了中枢神经系统已形成的异常放电的错误行为,从而改善了致痫大鼠脑电图和行为学表现。张艳等^[4]观察针刺治疗对发作间期癫痫患者脑电图背景的影响:将40例间歇期癫痫患者随机分为针刺组和单纯西药组,结果脑电图引导下针刺的治疗临床显效率高于西药组,明显降低发作间期癫痫患者致痫灶及周围脑区的 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 2$ 、 θ 和 δ 频段的绝对功率,同时能增加健侧脑区的 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 绝对功率,降低健侧脑区 $\beta 2$ 、 θ 和 δ 的绝对功率,作用较西药组明显。其机制可能是通过针刺改善脑电功率谱、提高脑电基本频率,使脑电图背景渐趋稳定和顺应性,达到抗痫作用。

2 针灸对脑神经细胞的影响

海马神经元损伤既是癫痫发作的病理结果,又是进一步导致癫痫反复发作的重要原因^[5],故如何减轻癫痫发作后神经元损伤,防治癫痫进展与控制癫痫发作同样重要。杨俊等^[6]用TUNEL法及免疫荧光法观察了电针预处理对癫痫持续状态诱发的海马区神经元凋亡的情况。结果电针预处理减少了海马CA1/CA3区TUNEL及Caspase-3阳性神经元的数量。表明电针百会及大椎穴预处理,可以减低SE诱发的海马区神经元的凋亡,其机制可能是通过调节神经元凋亡过程中某些蛋白的表达。杨帆等^[7]通过建立戊四唑诱发大鼠癫痫模型,并给予针刺治疗,观察了癫痫大鼠海马区病理改变情况,并探讨了针刺对大鼠癫痫发作继发脑神经元损伤的保护作用,及其保护作用与PI3K/AKT信号转导通路的关系。实验结果为针刺组大鼠海马神

经元损伤明显减轻,表明针刺具有明显保护癫痫继发脑神经元损伤作用;另一结果为LY 294002(一种能够阻断PI 3 K细胞信号转导通路的蛋白激酶抑制剂)能部分阻断针刺的神经元保护作用,说明针刺对癫痫继发脑损伤的保护作用与PI3K/AKT通路有着潜在的相关性。杨春晓等^[8]观察电针对急性癫痫诱发大鼠海马CA3区神经元超微结构的影响。结果表明,电针“百会”和“大椎”穴可显著修复癫痫大鼠海马CA3区神经元的超微结构,神经元核表面有轻度的切迹,核仁非常明显,核内高密度染色质沉积消失。胞质内尼氏体和线粒体肿胀消失,可见少数脂褐素颗粒。神经丝结构完好,神经毡区纤维成弥漫空腔结构。突触小泡减少,突触前膜和后膜及突触间隙清晰,髓壳板层结构致密。其实验结果从神经元超微结构验证了针刺具有保护癫痫继发脑神经元损伤的作用。

3 针灸对细胞因子的影响

神经免疫调节网络失衡参与了癫痫的发病过程。而免疫调节因子能调节特定的神经系统功能,从而在癫痫过程中发挥重要作用。张余山等^[9]通过艾灸戊四氮癫痫大鼠关元、足三里穴,发现艾灸关元及双侧足三里穴可以改善癫痫大鼠血清IL-2水平。实验结果表明艾灸关元和足三里穴可治疗癫痫大鼠,其作用机制可能与升高IL-2有相关性。张艳晓等^[10]观察了艾灸关元和足三里穴对戊四氮导致癫痫模型大鼠血清细胞因子TNF- α 含量的影响,探讨其治疗癫痫的作用机制。实验结果为艾灸关元、足三里穴能降低血清中TNF- α 的含量,并且可以降低癫痫大鼠的发作等级与发作次数。表明艾灸关元、足三里穴有抑制癫痫发作的作用,而其作用机制与调节体内TNF- α 含量有着密切的关系。张丽芳等^[11]通过建立LI-PC癫痫大鼠模型,观察了癫痫大鼠海马NF- κ B的表达变化及针刺督脉穴位对NF- κ B表达的影响。研究结果发现癫痫发作后NF- κ B被激活后转移至细胞核内,其表达明显增加,而针刺督脉穴位可明显抑制癫痫大鼠海马NF- κ B的表达,其作用机理可能是使刺激冲动传入中枢神经系统,适度抑制NF- κ B表达,减轻其介导的炎症反应,抑制细胞过度凋亡,降低神经元兴奋性,从而达到抗痫的目的。

4 针灸对钙离子、钙调素的影响

癫痫的共同病理基础是神经元过度放电,这种自发性放电,目前认为是短暂快速的 Ca^{2+} 内流和缓慢的 Ca^{2+} 内流引起的细胞去极化。当钙通道发生改变,过度的Ca内流进入细胞内后与钙调蛋白(CaM)

结合,形成的复合物Ca/CaM能够调节神经细胞的许多蛋白、离子通道等,对神经细胞的生长发育发挥重要的作用^[12-14]。杨帆等^[15]观察了电针对癫痫大鼠脑电的影响,并利用激光共聚焦扫描显微镜技术观察了癫痫大鼠海马神经元内Ca²⁺的荧光强度。发现电针组大鼠海马神经元内Ca²⁺荧光强度明显低于模型组,同时癫痫发作潜伏期延长,痫波密度明显减小,表明针刺可能是通过调节癫痫大鼠海马神经元内Ca²⁺含量,抑制胞内Ca²⁺超载,而达到抗癫痫的目的。还通过另一个实验用免疫组织化学SABC法观察PTZ致痫大鼠电针百会、大椎穴后海马神经元内钙调素的表达情况。发现电针组CaM表达较PTZ组明显减少,表明电针对癫痫大鼠海马内CaM表达具有一定的抑制作用,从而减少因Ca²⁺超载所致的脑细胞功能和结构的损伤^[16]。同时发现电针治疗能明显延长癫痫发作的潜伏期,减少癫痫发作频率,说明电针有很好的抗癫痫作用。因此推测出电针抗PTZ点燃型大鼠癫痫发作的作用途径之一可能是调节海马神经元内Ca²⁺/CaM信号转导途径中的某些靶位点,从而调节一些依赖Ca²⁺/CaM的酶,减轻了神经元的损伤,有效地减少了神经元放电现象,达到抗癫痫的目的。

5 针灸对NO的影响

研究表明,癫痫发作时会伴随着NO的大量产生^[17],而过量的NO会导致细胞功能紊乱。因此NO在癫痫发生发展的细胞病理过程中起着非常重要而又复杂的调节作用。姜波等^[18]选用腹腔注射青霉素钠造成癫痫大鼠模型,于大鼠百会、大椎穴及肝俞透胆俞穴位埋线,观察对其癫痫发作行为及大脑皮层NO及NOS含量的影响。结果表明,在百会、大椎穴及肝俞透胆俞穴位埋药线,可以降低腹腔注射青霉素钠造成癫痫大鼠模型的大脑皮层NO、NOS的含量。而其控制癫痫发作的途径之一可能是NO/NOS的比率降低致Ca²⁺内流减少,抑制Glu的释放。

有研究表明多种化学致病剂诱导癫痫发作,均可引起脑内cGMP含量的增加^[19]。NO的多种生物效应是通过激活可溶性鸟苷酸环化酶(sGC),升高脑内cGMP水平,cGMP作用于相关靶分子或通过影响离子通道活性而在生物系统中发挥重要作用。因此NO介导cGMP在神经传导中起很重要的作用。杨帆等^[20]探讨了戊四唑点燃型癫痫大鼠海马结构内NO-cGMP信息通路的变化及针刺对此通路的影响。表明PTZ可引起大鼠海马内cGMP浓度显著升高,同时给予NO前体L-精氨酸或NOS抑制剂L-硝基精氨酸

甲酯,得出的结果为cGMP升高被加强或抑制,提示神经元活动增强伴有NO-cGMP途径的开放;注射PTZ前给予针刺治疗30min,则大鼠海马内cGMP浓度显著降低,而针刺的同时给予NO前体L-精氨酸则cGMP浓度变化不明显,表明针刺可明显降低癫痫大鼠海马内cGMP浓度,而针刺的这种作用与脑内NO有关,即NO-cGMP途径在针刺抗癫痫作用中起着重要作用。

6 针灸对神经递质的影响

目前认为,神经元突触间各种神经递质的改变会导致癫痫的发作,因而兴奋性递质和抑制性递质的平衡失调在癫痫的发病机制中占有重要地位。郝娟娟等^[21]观察了针刺督脉穴位对氯化锂-匹罗卡品癫痫大鼠模型平均逃避潜伏期和平均游泳路程以及血清单胺类神经递质5-HT、DA、NE含量的影响,结果表明针刺督脉腧穴可改善癫痫大鼠的行为记忆能力,并使癫痫大鼠血清单胺类递质含量降低,从而达到治疗目的,与西药组相比较,此法虽无明显差异,但针刺督脉穴位疗法副作用小,安全性高,具有广泛的适用性。

7 针灸对相关基因表达的影响

陈国蓉等^[22]从分子水平探讨了穴位埋线治疗癫痫的可能作用机制。通过采用TUNEL法和免疫组化法检测了各组大鼠的神经元凋亡及凋亡相关基因P53和Bcl-2的表达,发现穴位埋线可能是通过抑制P53蛋白,提高Bcl-2蛋白的表达,阻止海马神经元细胞凋亡的发生发展,从而减轻SE发生后对大脑的损害。

8 结语

综上所述,针灸治疗癫痫的作用机制的相关研究已相对成熟,其机理主要与改善脑电活动,调节中枢神经递质、细胞因子,保护脑神经细胞,调控相关基因水平等作用途径有关。但是癫痫的发病机理复杂并且尚未明确,单一对象的研究较难阐明针灸抗癫痫的作用机制,以致同种方法的作用途径也众说纷纭。目前针灸治疗癫痫的机制研究以动物实验为主,其选穴较局限,目前对百会、大椎的选穴频率较高,研究较为集中,缺少突破性的穴位观察及辨证选穴、随症加减的整体调节作用的研究,难以进行有效比较。为进一步研究本病,应制定统一的中医辨证分型标准,应用循证医学的方法进行合理的科研设计,这是提高研究科学性、可靠性的前提条件。

为了进一步推动相关研究的发展,深入探讨针灸治疗癫痫的机制,可以从以下方向进行完善:

(1) 规范标准:不同穴位的配伍及针刺方法存在差异,应遵循严格的科研设计原则,开展多中心、大样本、前瞻性的临床研究,探讨临床治疗方法的统一标准。(2) 回归临床:动物与人体的结构及生理病理机制存在较大差异,未来研究应以临床实验为主,寻找更加合理、优化的实验设计方案,以进一步探索针灸治疗癫痫的作用机制。(3) 深入研究:近年来有研究表明microRNA可能与癫痫的发生有着密切的联系^[23]。microRNA作为一种基因调控因子,参与了细胞的程序性死亡、增殖、分化、发育和代谢等多种生理过程,对于阐明癫痫的发病机理具有一定的作用。目前已有研究通过探讨microRNA在癫痫发生中相关的靶基因和靶通路来发现治疗癫痫的新策略,因此我们可以通过研究针灸对癫痫模型大鼠的microRNA表达情况,更多地从基因水平、分子水平等更高层次的研究为临床上针灸治疗癫痫提供确切的实验依据,并增强其治疗效果。

参考文献

- [1] 赵璐,王淑秋,王结.灵芝孢子粉对戊四氮致痫大鼠脑组织GDNF与NT-3表达的影响[J].中国病理生理杂志, 2010, 26(4): 812.
- [2] 何伟,赵长龙,李艳华,等.电针耳甲对癫痫大鼠行为学和脑电图的影响[J].中国病理生理杂志, 2011, 27(10): 1913.
- [3] 王津存,黄远桂,温晓妮,等.电针穴位刺激对锂-匹罗卡品诱导致痫大鼠行为及脑电活动的影响[J].中国临床康复, 2006, 10(7): 110.
- [4] 张艳,黄礼华,石云,等.针刺治疗对癫痫间歇期脑电图背景的影响[J].针灸临床杂志, 2017, 33(9): 9.
- [5] RATTKA M, BRANDT C, L SCHER W. The intrahippocampal kainate model of temporal lobe epilepsy revisited: epileptogenesis, behavioral and cognitive alterations, pharmacological response, and hippocampal damage in epileptic rats[J]. Epilepsy Res, 2013, 103(3): 135.
- [6] 杨俊,黄远桂,徐江涛.电针预处理抑制癫痫持续状态诱发的海马区神经元凋亡研究[J].辽宁中医药大学学报, 2011, 13(3): 104.
- [7] 杨帆,昂文平,沈德凯,等.磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B信号转导通路及针刺保护癫痫继发海马神经元损伤的关系[J].针刺研究, 2013, 38(1): 20.
- [8] 杨春晓,梁庆成,吴云,等.电针对急性癫痫诱发海马CA3区神经元超微结构的影响[J].哈尔滨医科大学学报, 2016, 50(2): 99.
- [9] 张余山,张艳晓,黄静波,等.艾灸关元和足三里穴对癫痫大鼠细胞因子IL-2影响的研究[J].针灸临床杂志, 2013, 29(1): 63.
- [10] 张艳晓,张余山,黄静波,等.艾灸关元和足三里穴对癫痫大鼠细胞因子TNF- α 的影响[J].针灸临床杂志, 2013, 29(6): 70.
- [11] 张丽芳,赵立新,倪文杰,等.针刺督脉穴位对癫痫大鼠海马NF- κ B表达的影响[J].世界中西医结合杂志, 2013, 8(4): 355.
- [12] BADEA T, GOLDBERG J, MAO B, et al. Calcium imaging of epileptiform events with single-cell resolution [J]. J Neurobiol, 2001, 48(3): 215.
- [13] 吕闻,董秀兰.钙调蛋白、钙调蛋白激酶与癫痫[J].社区医学杂志, 2008, 6(1): 39.
- [14] 马丽华,吕昕瞳,刘雅静,等.Ca_v1.2和钙调蛋白在自发性遗传性癫痫大鼠小脑中的异常表达[J].解剖科学进展, 2013, 19(1): 27.
- [15] 杨帆,徐国龙,杨永清,等.电针对戊四唑点燃型癫痫大鼠脑电及海马神经元内Ca²⁺含量的影响[J].针刺研究, 2009, 34(3): 163.
- [16] 杨帆,徐国龙,冯品智,等.电针对癫痫大鼠行为及海马神经元钙调素表达的影响[J].中国中医急症, 2009, 18(1): 77.
- [17] 赵秀鹤,迟兆富,邓小梅,等.癫痫发作后脑内一氧化氮、一氧化氮合酶及相应氨基酸的变化[J].中国神经精神疾病杂志, 2000, 26(2): 101.
- [18] 姜波,林海红,裴磊.穴位埋药线对癫痫大鼠行为学及大脑皮层NO及NOS含量的影响[J].中华中医药学刊, 2013, 31(2): 415.
- [19] FERRENDELLI J A, BLANK A C, GROSS R A. Relationship between seizures activity and cyclic nucleotide levels in brain[J]. Brain Res, 1980, 200: 93.
- [20] 杨帆,王频,沈德凯,等.电针对戊四唑点燃型癫痫大鼠海马内NO-cGMP信息通路的影响[J].中国中医药科技, 2008, 15(5): 325.
- [21] 郝娟娟,赵立新,倪文杰,等.针刺督脉穴位对癫痫大鼠行为学及单胺类神经递质的影响[J].山西中医, 2017, 33(4): 56.
- [22] 陈国蓉,唐纯志,肖生红,等.穴位埋线对大鼠癫痫持续状态后海马神经元凋亡及相关基因表达的影响[J].天津中医药, 2007, 24(3): 211.
- [23] JORDAN C, LI H H, KWAN H C, et al. Cerebellar gene expression profiles of mouse models for Rett syndrome reveal novel MeCP2 targets[J]. BMC Med Genet, 2007, 8: 36.

第一作者:吴立群(1995—),女,本科生,针灸推拿学专业。

通讯作者:易玮,医学博士,教授。1050031893@qq.com

收稿日期:2017-07-28

编辑:傅如海