

文章编号: 1005-0957 (2022) 07-0742-05

· 综 述 ·

针刺治疗癫痫实验研究的回顾与展望

康学智, 王健雄, 吴耀持

(上海交通大学附属第六人民医院, 上海 200233)

【摘要】 该文回顾近 30 年针刺治疗癫痫的基础研究, 以了解针刺治疗实验性癫痫的效应与机制。通过综述发现, 针刺具有抗癫痫效应; 针刺抗癫痫的机制以包含抑制痫样放电、调节神经递质和神经元损伤保护的神经作用机制为主; 同时也有其他如影响一氧化氮(NO)、环磷腺苷(cAMP)和环磷鸟苷(cGMP)等信使物质, 炎症免疫以及遗传基因表达等可能的作用机制。笔者认为系统地研究针刺治疗实验性癫痫的有效穴位、针刺参数和针对不同类型癫痫的差异化治疗方案等非常有必要; 并应在此基础上更深入地考察其内在机制以推动癫痫临床与基础研究的进步。

【关键词】 针刺疗法; 癫痫; 基础研究; 效应; 机制; 综述

【中图分类号】 R246.6 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2022.07.0742

癫痫是一类反复突发的大脑机能失调引起的慢性综合症, 其特征为中枢神经系统反复的、过度同步化的、异常的电化学活动。目前, 全球约有 7 000 万人患病^[1]。尽管现代医学在癫痫基础理论和临床治疗等方面取得了不同程度的成果, 但其发病机制尚未彻底解读; 治疗方面, 疗效不理想, 药物毒副作用大, 长期使用产生依赖性等问题仍未彻底解决^[2]。临床研究表明, 针刺可以有效抑制癫痫发作^[3-11], 针刺在癫痫发作期的急救^[12], 以及间歇期^[3-4, 6-10, 12]的调治均有一定的疗效, 而且也在一定程度上针刺的治疗效应与穴位选择^[3, 6-7, 9, 13-14]、针刺方法^[5-7, 10, 12, 15-17]等因素有关。因此, 我国传统针刺治疗癫痫的临床实践与基础研究愈来愈受到人们的重视。本文将对针刺癫痫的实验研究做一回顾, 并提出评述针刺治疗癫痫实验研究的问题与展望。

1 针刺对实验性癫痫的治疗效应

虽然目前部分研究认为针刺对癫痫没有疗效, 国内外针刺治疗实验性癫痫的研究者对针刺抑制癫痫的效应仍有不同观点; 但绝大部分有研究认为针刺对癫

痫具有良好的抑制作用。

研究^[2]发现, 电针可有效抑制海人藻酸致大鼠癫痫, 且高频电针效果更为明显; 不同肢体部位抗癫痫腧穴均有不同程度的抑制癫痫发作效果, 但相互之间的效果没有差异; 吴定宗等^[18]的研究发现电针可以有效抑制戊四氮注射造成的大鼠癫痫小发作。周友龙^[19]通过针刺及药物治疗癫痫大鼠的对照研究发现, 针刺可以提高致痫大鼠脑电基本频率, 降低放电平均波幅、放电最高波幅, 减少放电频率。其他很多研究者也发现针刺可以抑制模型动物癫痫发作的行为或脑电波, 或者二者兼有^[20-26]。虽然有研究者认为^[27-29], 目前还没有足够的证据能表明针刺可以抑制癫痫发作, 然而大量的研究事实证明针刺可以有效抑制癫痫发作。

根据研究现状, 针刺对实验性癫痫的有效性已被大多数研究者接受。但之前的研究也存在一些问题, 比如在认为有效的研究中少有系统地研究针刺有效穴位(部位)、参数(例如电针频率、强度)以及不同类型癫痫差异的治疗方案等。因此, 未来研究进一步促进针刺对实验性癫痫治疗有效性达成学界共识仍然非常有

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81102657); 上海市科学技术委员会科技创新行动计划(18401971100); 上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划[Z Y(2021-2023)-0205-04]

作者简介: 康学智(1981—), 男, 主治医师, 博士, Email: kxz2001@126.com

通信作者: 吴耀持(1961—), 男, 主任医师, 博士生导师, Email: 18930177222@163.com

必要;在此基础上研究针刺实验性癫痫的有效穴位与针刺参数,可为癫痫的基础研究提供统一的腧穴和刺激参数,以利于针刺治疗癫痫实验研究的进展及推动针刺治疗癫痫的临床应用。

2 针刺治疗癫痫的可能机制

癫痫是由中枢神经系统反复的、过度同步化的、异常的电化学活动所致,其机制极其复杂,尚未完全解读,目前公认的机制是中枢神经系统内部兴奋与抑制的失衡^[30],其失衡主要与离子通道、神经递质失衡、遗传和免疫异常密切相关^[31]。针刺治疗实验性癫痫的机制研究方兴未艾。目前研究表明,神经机制是针刺或电针实现其抗癫痫效应的主要途径,具体包括抑制神经元样放电、调节神经递质和神经元损伤与保护等。同时也有一些其他相关可能的作用机制,如一氧化氮(NO)、环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)等信使物质,炎症免疫以及遗传基因表达等。

2.1 神经机制

2.1.1 抑制癫痫样放电

高唱等^[32]观察电针对侧脑室注入马桑内酯所致大鼠海马单位痫样放电发现电针穴位可以抑制海马正性单位放电,对于负性单位以激活居多,对于无关单位则以无变化的居多。这提示电针之所以能够抑制癫痫波,正由于电针可以抑制癫痫起搏细胞放电,并可激活中枢神经系统内抑制系统的活动,促使神经元癫痫样同步化放电转变为去同步化放电。亦有研究表明,电针单侧“足三里”和“肾俞”穴,对青霉素致大鼠杏仁核痫样放电具有抑制作用并可使癫痫波幅度明显减小^[33]。还有研究发现,头针对动物癫痫样放电效果更好^[34]。

2.1.2 影响神经递质

乙酰胆碱系中枢神经传导兴奋的递质,可使细胞膜发生兴奋性突触后电位,有促发癫痫的作用。针刺研究发现,针刺能加强对乙酰胆碱的灭活,使乙酰胆碱下降,从而减少癫痫的发作^[35]。

目前认为癫痫的产生可能是由于抑制性氨基酸递质如 γ -氨基丁酸(GABA)介导的抑制作用减弱,从而引起兴奋性神经细胞异常高水平突触传递所致。针刺抑制作用的机制也可能与抑制性递质或兴奋性递质的变化相关^[36]。有研究发现,针刺可以抑制动物模型癫痫的发作,并可以影响海马中 γ -氨基丁酸(GABA)、谷氨酸(Glu)、天门冬氨酸(ASP)、丙氨酸(Ala)、甘氨酸(Gly)、

牛磺酸(Tau)的含量并产生抗癫痫作用^[37-39]。

在癫痫的发生和针刺的抗癫痫机理中均有内阿片肽系统的参与。许多实验表明不仅脑啡肽、 β -内啡肽参与了癫痫的发生、发展,且强啡肽,一个能对海马锥体细胞起抑制作用的内阿片肽神经递质,在癫痫的发生中更起了举足轻重的作用^[40]。研究表明,阿片肽是针刺抑制癫痫的一个重要因素^[41]。YI P L 等^[42]研究发现风池穴的低频电针刺激有利于改善癫痫,并且杏仁核脑区中的阿片受体介导电针的治疗效果。

2.1.3 神经元损伤与保护

癫痫发作可导致脑神经细胞选择性损伤,甚至死亡,从而引起胶质细胞增生、苔藓纤维出芽、突触重建等脑结构和功能的可塑性变化,而大脑这些可塑性变化又成为癫痫反复发作的形态学基础,是癫痫频发和难治的主要原因之一^[36]。有研究发现通过穴位治疗可能通过抑制神经元细胞凋亡起到治疗癫痫的作用^[43];而且,预先针刺同样可以抑制神经元凋亡,并能减轻癫痫后神经元损伤^[44]。也有研究认为,针刺可通过降低中枢炎症因子,抑制癫痫的发作频率,调节神经保护机制的平衡,从而达到治疗癫痫的目的^[24]。

由此可见,针刺可以抑制癫痫样放电,影响中枢神经递质调节,保护神经元免受损伤等。这可能是针刺治疗癫痫的部分内在机制,但针刺影响神经系统的一系列变化的具体途径仍待进一步深入研究。

2.2 其他机制

从目前研究来看,针刺主要通过神经机制实现其抗癫痫作用,同时其他一些机制也参与了针刺抗癫痫的过程。

2.2.1 NO

NO 是近年发现的生物系统中重要的信使之一,是由一氧化氮合酶(NOS)催化合成的。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。癫痫发作时伴随着 NO 的大量产生,过量的 NO 会导致细胞功能紊乱^[36]。多项研究表明,针刺可能通过降低神经型一氧化氮合酶(nNOS)水平,减少 NO 的生成,减弱 NO 介导的神经毒性等作用抑制癫痫发作^[22, 32, 45-47]。这有可能是电针治疗癫痫的一条有意义的途径。

2.2.2 cAMP 与 cGMP

cAMP 和 cGMP 是中枢神经细胞的第二信使,体内 cAMP 和 cGMP 保持一定的比例,以维持中枢神经系统正常功能。目前认为 cGMP 与癫痫发作有关。而 cAMP 与

抑制发作或终止过程有关^[48]。杨帆等^[49]发现戊四唑(PTZ)制作的点燃癫痫大鼠模型海马结构内 cAMP、cGMP 含量均有增加,其中 cGMP 增加非常明显,经电针“百会”“风池”“风府”后 cAMP、cGMP 值均明显降低,电针对点燃型癫痫大鼠海马结构内 cAMP、cGMP 含量的改变有一定的调节作用,对 cAMP 的调节迅速但持续时间短,而对 cGMP 的调节缓慢而持久。

2.2.3 免疫机制

大量研究显示癫痫发病与免疫有关,癫痫患者存在免疫功能低下,存在体液免疫及细胞免疫障碍等。研究表明针刺后可以使血中免疫球蛋白含量增加,提高细胞免疫功能^[25],并降低部分免疫细胞因子水平^[21,24-26],从而发挥治疗效果。亦有研究表明肠道菌群可以通过免疫途径参与癫痫的发生^[50],文立杨等^[20]研究发现电针可以改善癫痫大鼠认知功能,机制可能与肠道菌群结构的调节和恢复有关。

2.2.4 基因表达

刘蓉予等^[51]应用地高辛标记的生长抑素(SS)mRNA 探针原位杂交法观察大鼠在青霉素诱发的癫痫及耳穴电针抑制癫痫发作后有关的脑区中SS mRNA含量的变化。结果显示,青霉素致病后24 h梨状皮质、额叶皮质、扣带回、隔外侧核、杏仁基底核海马CA1-CA4区和齿状回颗粒细胞层、多形层等脑区SS RNA的表达显著增加。耳穴电针抑痫(80~100 Hz, 6 mA)后额叶皮质、杏仁基底核、海马齿状回、前梨状皮质SS mRNA的表达明显减少。故耳针抑痫可能与前脑结核中的生长抑素有关。杨茹等^[52]也发现青霉素致病时在间脑冠状切面、背海马的齿状回和CA区,胆囊收缩素(CCK)mRNA水平明显提高,而电针后,CCK mRNA水平回降;癫痫时在中脑冠状切面、腹海马的下托,CCK mRNA量增加,而电针则进一步使CCK mRNA的含量增加。因此,他们认为电针抗癫痫可能与其在海马不同区域调控CCK基因的表达有关。

3 问题与展望

目前针刺治疗癫痫的研究已经取得了很大的进展。在针刺治疗实验性癫痫的研究中,研究者应用成熟的动物模型,以电生理、细胞、分子多种现代实验技术探讨其作用机制,为进一步的机制研究奠定了基础。目前,学界已对针刺抗癫痫效应具有一定的共识;并认识到针刺抑痫机制是通过抑制神经元样放电、调节神经递质和神经元损伤与保护等神经机制,以及影响如 NO、

cAMP 与 cGMP 等信使物质,炎症免疫以及遗传基因表达等多途径实现的。

然而,目前的研究也存在一些问题。第一,研究不够系统,不成体系;在认为有效的研究中也多是观察即刻效应,并没有系统研究针刺抗癫痫的远期疗效,没有观察有效的特异穴位(部位)、参数(例如电针频率、强度)以及针对不同类型癫痫的相应有效方法等。第二,在机制研究中,由于早年实验手段和疾病模型的限制,许多研究者只能用简单的方法做一些直观的现象观察和初步机制推断,实验设计不够严谨,实验结果的解释和结论存有明显的逻辑漏洞,比如把一些同步发生的机体变化简单归结为相互间的必然联系等现象较为普遍。这些问题都有待在以后的研究中避免或从根本上得以解决。

综上所述,过去的研究已为我们初步勾勒出一幅针刺治疗癫痫的粗线条机制图,但许多细节仍远离我们的视野。目前系统地研究特异穴位、优化的针刺治疗参数和针对不同类型癫痫的差异化治疗方案尚未发掘;可以自成体系、广泛、严谨而深入的针刺抗癫痫机制尚未探明。这都将成为未来针刺治疗癫痫实验研究的方向。藉此,针刺抗癫痫研究必然开启癫痫临床实践和机制研究的新天地。

参考文献

- [1] THIJS R D, SURGES R, O'BRIEN T J, *et al.* Epilepsy in adults[J]. *Lancet*, 2019, 393(10172):689-701.
- [2] KANG X, SHEN X, XIA Y. Electroacupuncture-induced attenuation of experimental epilepsy: a comparative evaluation of acupoints and stimulation parameters[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:149612.
- [3] 王桂玲, 胡俊霞, 张帆, 等. 国医大师贺普仁癫痫辨治经验[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6):3336-3338.
- [4] 张宇, 佟琳, 李鸿涛. 中医治疗原发性癫痫临床研究进展[J]. *国际中医中药杂志*, 2021, 43(2):204-208.
- [5] 李华霞, 刁丽梅. 针灸治疗癫痫的研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(8):1769-1771.
- [6] 周友龙. 阴阳互刺法治疗癫痫的临床研究[J]. *针刺研究*, 2000, 25(3):227.
- [7] 张艳, 柯玲玲, 刘国成, 等. 脑电图引导下针刺治疗癫痫的临床观察[J]. *上海针灸杂志*, 2017, 36(10):1190-

- 1195.
- [8] 焦宝娟, 杨志新. 针刺治疗癫痫 38 例临床观察[J]. 中国临床医生, 2010, 38(8):58-59.
- [9] 杨白燕. 针刺治疗癫痫病的临床观察[J]. 光明中医, 2007, 22(1):42-43.
- [10] 孙世晓, 武桂娟, 郭迎喜. 针刺配合中药治疗癫痫 32 例临床观察[J]. 针灸临床杂志, 2005, 21(3):32-33.
- [11] OLIVEIRA G A, TEDRUS G M A S, NUCCI L B. Acupuncture, seizure frequency, and quality of life in temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 122:108213.
- [12] 金镜, 孙金, 岳丹. 针刺治疗癫痫 75 例[J]. 中国针灸, 1996, 16(11):42.
- [13] 吴立群, 蒋海琳, 王富春. 基于现代文献针刺治疗癫痫的同功穴规律分析[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(9):1953-1956.
- [14] 王坤, 唐纯志, 田小婷, 等. 基于数据挖掘技术分析针灸治疗癫痫病的选穴规律[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(10):2017-2021.
- [15] 李淑红, 王永强, 李淑玲. 醒脑开窍法针灸治疗脑梗塞并发癫痫临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(5):1063-1064.
- [16] 汪利君, 陈盛焯. “痫三针”对小儿癫痫脑电波的影响及疗效[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(36):4039-4041.
- [17] 夏晟. 针刺督脉经穴为主治疗癫痫病的临床观察[C]//中国针灸学会 2005 年学术年会论文汇编. 2005:155-156.
- [18] 吴定宗, 万平, 张志雄, 等. 电针遏制癫痫小发作的实验研究(一)[J]. 上海针灸杂志, 1999, 18(6):32-33.
- [19] 周友龙. 针刺对癫痫大鼠脑电图影响的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 1999, 18(6):49-50.
- [20] 文立杨, 程为平, 程光宇, 等. 电针“百会”“腰奇”对癫痫模型大鼠行为学及肠道菌群的影响[J]. 中医药信息, 2021, 38(4):46-51.
- [21] 柳成刚, 姜元辉, 石岚. 针刺百会、腰奇穴对癫痫大鼠血清 IL-1 β 、IL-6 表达及海马神经元凋亡因子的影响[J]. 针灸临床杂志, 2016, 32(6):78-81.
- [22] 姜元辉, 石岚, 姚远. 针刺百会、腰奇穴对癫痫大鼠惊厥潜伏期及海马区 NO、NOS、SOD 影响的实验研究[J]. 慢性病学杂志, 2016, 17(3):259-261, 266.
- [23] LI Q, GUO J C, JIN H B, *et al.* Involvement of taurine in penicillin-induced epilepsy and anti-convulsion of acupuncture: A preliminary report[J]. *Acupunct Electrother Res*, 2005, 30(1-2):1-14.
- [24] 乔嘉, 李洋洋, 黄银兰, 等. 百会、大椎、足三里对癫痫大鼠神经保护机制的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(4):918-921.
- [25] 薛小卫, 黄银兰, 刘倩, 等. 针刺足三里穴对癫痫大鼠免疫细胞因子 IgG1、IgG2a 表达的影响研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(2):483-485.
- [26] 刘倩, 黄银兰, 薛小卫, 等. 针刺百会穴对癫痫大鼠行为学、体质量及 IL-6 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(2):299-302.
- [27] KLOSTER R, LARSSON P G, LOSSIUS R, *et al.* The effect of acupuncture in chronic intractable epilepsy[J]. *Seizure*, 1999, 8(3):170-174.
- [28] STAVEM K, KLOSTER R, RØSSBERG E, *et al.* Acupuncture in intractable epilepsy: lack of effect on health-related quality of life[J]. *Seizure*, 2000, 9(6):422-426.
- [29] CHEUK D K, WONG V. Acupuncture for epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (5):CD005062.
- [30] 吴婧, 董笑克, 李中浩, 等. 癫痫的发作机制及中医治疗思路[J]. 中医药导报, 2021, 27(6):146-148.
- [31] 张立群. 癫痫发病机制及治疗研究[J]. 医学信息, 2021, 34(16):44-46.
- [32] 高唱, 廖维宏, 杨继曾. 电针对侧脑室注射马桑内酯所致海马单位痫样放电的观察[J]. 针刺研究, 1989, 17(Z1):48-49.
- [33] 张志雄, 余志贻, 张会. 电针对大白鼠杏仁核青霉素痫样放电的抑制作用[J]. 针刺研究, 1992, 20(2):96-98.
- [34] 郁礼兴, 吴定宗. 电针头部穴位对青霉素所致痫样放电的抑制作用[J]. 上海针灸杂志, 1989, 10(1):42-44.
- [35] 朱镜, 张洪度, 林文注. 针刺对实验性癫痫大鼠 Ach 与痫样放电的影响[J]. 上海针灸杂志, 1991, 12(1):32-33.
- [36] 杨帆, 杨永清. 针灸治疗癫痫的实验研究进展[J]. 安徽中医学院学报, 2008, 27(6):62-64.
- [37] YANG R, LI Q, GUO J C, *et al.* Taurine participates in the anticonvulsive effect of electroacupuncture[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2006, 583:389-394.

[38] 邓元江, 梁伟雄, 刘卫英, 等. 针刺预处理对急性致痫大鼠脑电功率及海马氨基酸类递质的影响[C]//中华中医药学会老年神经病专题学术研讨会论文集专刊. 2006:146-149.

[39] 刘卫英, 邓元江, 彭楚湘, 等. 穴位埋线对实验性癫痫大鼠大脑皮质氨基酸类神经递质的影响[J]. 中医研究, 2005, 25(12):6-9.

[40] 王布尔, 程介士. 海马内强啡肽和电针抗痫作用的关系[J]. 科学通报, 1992, 37(14):1321-1323.

[41] 高焕民. 针刺治疗癫痫与海马内 κ 、 σ 阿片受体的关系[J]. 国外医学(中医中药分册), 1997, 19(5):22-23.

[42] YI P L, LU C Y, JOU S B, *et al.* Low-frequency electroacupuncture suppresses focal epilepsy and improves epilepsy-induced sleep disruptions[J]. *J Biomed Sci*, 2015, 22(1):49.

[43] 陈文华, 庄礼兴, 丁晓虹. 穴位埋药线对癫痫持续状态大鼠海马神经元凋亡的影响[J]. 中国临床康复, 2006, 10(31):96-98, 封面.

[44] 唐伟, 王威, 邹飒枫, 等. 预先针刺对癫痫持续状态后神经元损伤保护作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2008, 15(6):406-407.

[45] 金渊真, 李忠仁, 马骋, 等. 电针对癫痫大鼠脑组织及肝脏的一氧化氮和一氧化氮合酶含量的影响[J]. 中国临床康复, 2005, 9(9):114-115.

[46] 黄志农, 杨茹, 陈刚, 等. 电针和 7-硝基吲唑对癫痫的效应及其与脑内一氧化氮的关系[J]. 生理学报, 1999, 51(5):508-514.

[47] 张健, 曾静香, 胡旺平. 针刺对致痫大鼠大脑皮层一氧化氮合酶阳性神经元的影响[J]. 陕西中医, 2003, 24(12):1134-1136.

[48] 刘卫英, 彭楚湘. 针刺治疗癫痫的实验研究进展[J]. 湖南中医学院学报, 2006, 26(1):62-63.

[49] 杨帆, 徐国龙, 王频, 等. 电针对癫痫大鼠海马内 cAMP、cGMP 含量的影响[J]. 中国中医药科技, 2002, 9(4):199-200.

[50] ROTHHAMMER V, BORUCKI D M, TJON E C, *et al.* Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites[J]. *Nature*, 2018, 557(7707):724-728.

[51] 刘蓉予, 黄显奋. 青霉素诱发癫痫及耳穴电针后大鼠前脑生长抑素 mRNA 的变化[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 1998, 7(3):32-37.

[52] 杨茹, 王布尔, 程介士. 实验性癫痫及电针抗痫时大鼠海马内胆囊收缩素基因表达的变化[J]. 针刺研究, 1996, 24(2):62-66.

收稿日期 2021-11-12



《上海针灸杂志》网站简介

《上海针灸杂志》在谨守办刊宗旨, 继承优良传统的基础上, 不断开拓创新, 建成并开通杂志网站。目前网站已顺利运行, 内容包括杂志介绍、历史回顾、作者投稿须知、稿件体例说明、专家审稿说明、期刊订阅、广告刊登须知、动态信息和会议安排等, 为各位作者、专家和广大读者提供及时有效的信息。

同时, 欢迎各位读者、作者将宝贵的意见建议通过网站留言功能反馈给我们, 从而建立起互相沟通的桥梁, 共同创建《上海针灸杂志》更好的明天。