

☆ XXXX ☆

# 现代神经环路研究范式下的针灸关键科学问题解析

秦 琨<sup>1</sup>, 马 雪<sup>2</sup>, 王 强<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>陕西中医药大学针灸推拿学院, 陕西咸阳 712000; <sup>2</sup>陕西中医药大学智能医学学院, 陕西咸阳 712046)

**【摘要】** 随着针灸学在国际上的广泛传播, 组建符合针灸特点的临床研究范式, 构建现代针灸医学体系已经迫在眉睫。想要实现这一目标, 其必要前提在于攻克针灸学发展过程中存在的关键科学难题。这些问题包括经络、穴位、刺灸法及针灸治病的机制。近年来, 神经示踪技术、光遗传学和化学遗传学、钙成像及电生理等技术在针灸领域中得到了广泛的应用, 获得了诸多宝贵的研究成果。本文旨在依托现代神经环路研究范式, 对针灸学领域中的关键科学问题进行整理和探讨, 促进传统针灸学与现代医学接轨, 为未来神经环路技术在针灸学领域中的应用提供借鉴及思路。

**【关键词】** 针灸; 神经环路; 基础科学问题

## Analysis on key scientific issues of acupuncture under the paradigm of modern neural circuit research

QIN Kun<sup>1</sup>, MA Xue<sup>2</sup>, WANG Qiang<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Acupuncture and Massage College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi Province, China; <sup>2</sup>School of Intelligent Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province)

**【ABSTRACT】** With the wide spread of acupuncture therapy in the international community, it is now imperative to establish a clinical research paradigm that conforms to its unique characteristics and to build a modern framework for acupuncture medicine. To achieve this goal, the necessary prerequisite lies in solving the key scientific problems existing in the development process of acupuncture and moxibustion. These issues include meridians, acupoints, needling and moxibustion techniques, as well as the mechanisms in the treatment of diseases. In recent years, some advanced neurobiological techniques, such as neural tracing, optogenetics, chemogenetics, calcium imaging and electrophysiology, have been widely applied in acupuncture research, achieving numerous valuable insights. We, in the present article, aim to systematize and examine critical scientific issues in acupuncture medicine based on the framework of modern neural circuit research paradigms, promote the integration of traditional acupuncture and moxibustion with modern medicine, and provide references and ideas for the application of neural circuit technologies in the field of acupuncture in the future.

**【KEYWORDS】** Acupuncture and moxibustion; Neural circuit; Key scientific issues

香山科学会议第704次学术研讨会中提议, 使用现代生命科学新技术, 对针灸学的理论内涵进行现代表达和科学解释, 组建符合针灸特点的临床研究范式, 进而构建一个理论结构清晰、科学基础明确、临床证据充分的现代针灸医学体系<sup>[1]</sup>。想要实现这一目标, 就需要解决针灸学领域中面临的关键科学问题。目前, 针灸的基础科学问题包括经络、

穴位、刺灸法及针灸治病的机制<sup>[2]</sup>, 具体而言, 即穴位的功能特性、经络的科学内涵、针灸的调控规律和生物学基础等<sup>[3]</sup>。为了解决以上问题, 2025年1月, “针灸科学研究联盟”发布《针灸科学研究行动计划》, 提议通过系统解析腧穴的联系图谱和功能、探索针灸调控的系统生物学规律、开展针灸效应关键变量的量化研究及促进临床研究和基础研究的

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20251207

引用格式: 秦琨, 马雪, 王强. 现代神经环路研究范式下的针灸关键科学问题解析[J]. 针刺研究, XXXX, XX(X): 1-9.

项目来源: 国家自然科学基金项目(No.82204904); 秦创原中医药产业创新聚集区项目(No.L2024-QCY-ZYYJJQ-X158); 陕西省教育厅科学研究计划项目(No.22JS007); 陕西中医药大学博士科研基金项目(No.306-17102032232)

共同通信作者: 马雪, E-mail: 994526298@qq.com

王强, E-mail: 55307064@qq.com

相互转化等措施,从而提高针灸学术水平和创新转化能力,推动针灸学在重大理论和关键技术等方面取得突破性进展<sup>[4]</sup>。

现阶段,神经环路相关研究技术主要有神经示踪、whole-mount组织透明化成像、切片断层三维成像、钙成像、光纤记录、光遗传学和化学遗传学及在体、离体电生理技术等。在过去的10余年里,脑神经环路技术在针灸学领域中得到了广泛的应用,取得了一系列的研究成果,为针灸学的理论发展与实践应用提供了坚实的科学依据。本文主要在现代神经环路研究范式的框架下,对针灸学领域中的关键科学问题展开整理与探讨。

## 1 穴位研究

穴位是针灸学的核心。但穴位组织结构的核心要素是什么、如何认识和解析穴位功能联系的特异性、如何构建体现穴位效应特色的科学研究范式等问题仍然没有形成统一的认识与明确的解答<sup>[5]</sup>。当前,借助脑神经环路技术开展的穴位相关研究,主要聚焦于穴位效应特异性、穴位神经解剖学及穴位敏化现象这几个关键方面。

### 1.1 穴位效应特异性研究

在针灸诸多没有厘清的基本问题中,最重要的问题是穴位是什么?什么是穴位的效应和其特异所在<sup>[6]</sup>?即需要在阐明针刺穴位效应的生物学原理基础上,对比分析刺激穴位与非穴位或其他穴位之间的差异,从而证实穴位效应的特异性。Liang等<sup>[7]</sup>运用逆行示踪技术观察成年雄性小鼠穴位(“合谷”“百会”“曲池”“肾俞”“太冲”“天枢”“足三里”)与假穴位向中枢神经系统的神经投射。结果显示穴位组对初级运动皮层、次级运动皮层、巨细胞网状核和腹外侧导水管周围灰质等区域均表现出共同的神经投射,并在这些特定的大脑区域汇聚;而假穴位组则表现出更多的弥漫性和特异性较低的投射,且没有观察到共享的脑区。说明与假穴位相比,穴位在大脑中表现出更多数量和特异性神经投射的同时还共享了假穴位不太明显的特定神经通路,证明穴位具有非穴位部位所不具备的神经通路的结构特异性,为穴位的特异性提供了神经解剖学证据。

钙成像技术及电生理技术在对穴位效应特异性研究中应用较多。钙成像技术主要通过荧光钙指示剂检测细胞内钙浓度的变化,从触发神经递质释放到树突分支和棘中持久的突触可塑性,进而展

现神经元内的一系列复杂变化。其中双光子在体钙成像技术可以更好地记录非神经元细胞(小胶质细胞、星形胶质细胞、血管内皮)与动作电位放电无关的信号,并允许在数周或数月及更大的空间范围内(多个皮质区域)对已识别的细胞进行纵向成像<sup>[8]</sup>,Chang等<sup>[9]</sup>使用该技术观察针刺小鼠“足三里”和“阳陵泉”后躯体感觉皮层锥体神经元和星形胶质细胞的钙信号变化,结果显示与非穴位组相比,针刺“足三里”和“阳陵泉”可以引发显著的钙信号变化。

多通道在体记录和膜片钳技术是针刺效应机制研究中常用的电生理技术,可以帮助靶向解析到特定神经核团或单个神经元,进一步探索针刺影响脑内神经元的活动,确定针刺的具体作用机制<sup>[10]</sup>。Han等<sup>[11]</sup>借助膜片钳技术记录大鼠中动脉闭塞/再灌注模型大鼠海马椎体神经元大电导钙激活钾(BKCa)通道的电生理变化,结果显示在针刺“水沟”后,BKCa通道电导、开启停留的时间和开启概率显著降低,且降低幅度大于非穴位组,并且在改善神经功能评分等各个方面均优于非穴位点。证明针刺“水沟”对脑缺血再灌注的损伤具有特异性的治疗效果。Qu等<sup>[12]</sup>利用在体电生理记录大鼠三叉神经颈复合体(TCC)中颈(C)1脊髓背角神经元的单细胞放电活动,结果显示电针刺激“风池”能显著降低TCC神经元的放电频率,逆转低强度刺激引起的异常皮肤疼痛反应,而非穴位电针无法达到与电针刺激“风池”相同的效果。

### 1.2 穴位神经解剖学的研究

神经环路示踪技术在穴位神经解剖学的探索中发挥了重要作用。神经解剖示踪剂是神经环路示踪的重要工具,主要分为两大类——逆行和顺行。逆行示踪剂从轴突末梢返回细胞体,而顺行示踪剂主要由注射位点的细胞体吸收,并沿轴突行进至末梢<sup>[13]</sup>。Oh等<sup>[14]</sup>利用表达增强型绿色荧光蛋白的伪狂犬病毒从帕金森病模型小鼠外侧下丘脑区域进行逆行追踪标记神经通路,结果显示“阳陵泉”周围肌肉层有少见但明显的绿色荧光蛋白标记神经末梢,证实了“阳陵泉”与下丘脑之间存在神经连接。Zhang等<sup>[15]</sup>将霍乱毒素B亚基(CTB)注射到胃动力功能障碍模型小鼠“中脘”和“胃俞”中以追踪与这些穴位相关的背根神经节(DRG)和脊髓背角的神经通路,同时注射伪狂犬病毒在胃壁以追踪与胃功能相关的神经元,确认了从穴位到脊髓 $\gamma$ -氨基丁酸能神经元,再到交感神经系统的神经环路。由

此可知,借由神经环路示踪技术可以从外周到中枢更加深入地了解腧穴和脏腑的神经支配特征及它们之间的神经解剖学联系<sup>[16]</sup>,为基于神经解剖学的视角深入探究穴位的结构提供了关键证据。2021年马秋富团队在《自然》杂志发表的文章中使用光遗传学技术刺激小鼠“足三里”部位的PROKR2-Cre阳性神经纤维,结果显示其可以模拟电针刺激的效果,驱动迷走-肾上腺轴从而抑制炎症反应,也解释了为什么电针“足三里”可以特异性地驱动迷走-肾上腺轴,为穴位的特异性提供了神经解剖学基础<sup>[17]</sup>。

### 1.3 穴位敏化的研究

朱兵为了解释“穴位”及其生物学原理,从体表医学角度对腧穴进行定义,提出“穴位敏化”学说;即体表特定区域发生了感觉异变,使得其对各种刺激的敏感度增加<sup>[18]</sup>。在穴位敏化的研究领域,袁伟等<sup>[19]</sup>在研究颈部急性炎症性疼痛中远端穴位与DRG神经元及脊髓背角神经元之间的关系时,在炎症疼痛大鼠模型上于“列缺”和致敏点区域分别注射了CTB488和CTB594溶液,结果显示在大鼠DRG和脊髓背角髓质(CDMS)中存在从“列缺”逆行标记的神经元,表明“列缺”的疼痛和渗液可能是由DRG或CDMS神经元的激活引起的,即炎症疼痛可以导致“列缺”的渗液和敏化。高昕妍等<sup>[20]</sup>利用钙成像技术观察DRG神经元对结肠扩张刺激和体表机械刺激的反应,结果显示结肠炎组小鼠结肠扩张刺激激活的腰(L)6 DRG神经元数量百分比及其下背部毛刷刺激的荧光强度增加;后爪毛刷和压力刺激的L4 DRG神经元激活数量百分比增加,证明结肠炎可以引起同节段(L6)和临近节段(L4)体表的穴位敏化。乔海法等<sup>[21]</sup>通过膜片钳技术观察到心肌缺血模型小鼠的DRG神经元兴奋性增强,同时河豚毒素不敏感型和河豚毒素敏感型Na<sup>+</sup>通道的激活曲线向超极化方向偏移、失活曲线向去极化方向偏移;明确了体表敏化区,即脊髓胸(T)1~T5节段的DRG神经元可能通过改变其Na<sup>+</sup>通道动力学特性介导心肌缺血致体表穴位敏化的发生。

基于前文对脑神经环路技术在穴位研究领域应用的深度剖析,我们认为,现有研究多聚焦穴位特异性、穴位解剖及穴位敏化等单一维度的研究,难以系统阐释穴位作用机制。例如,仅通过神经解剖学无法解释穴位功能的动态变化,而穴位的特异性研究可能忽略其解剖基础。另一方面,针对穴位的特异性、穴位解剖及穴位敏化的研究依赖单一神

经环路技术(电生理或病毒示踪),缺乏多技术整合。例如,光遗传学可验证神经环路功能,但无法揭示分子调控机制;钙成像能动态监测神经活动,却难以解析跨脑区投射,这会导致对穴位的认识存在片面性。鉴于以上问题,我们提议整合光、化学遗传学及病毒示踪、在体钙成像等技术,从穴位解剖、穴位的特异性及穴位敏化3个角度构建“结构-功能-动态”三位一体研究体系,从分子、细胞、环路到系统逐层解析,进而推动穴位研究朝着更加深入的方向发展。

## 2 经络研究

确定经络的形态实质是针灸学面临的重大科学问题之一,也是中医学和现代医学相互兼容的关键所在<sup>[22]</sup>。但是现代生物学研究未观察到机体存在与经络路线吻合的特异性组织结构,并且经络图谱作为对穴位作用特点与规律之系统总结的概念模式,同样受到质疑<sup>[23]</sup>。在经络理论研究领域,“经脉-脏腑相关”作为传统经络学说的核心内容,包括脏腑病变可在体表出现特定症状或体征,以及刺激经脉体表可以治疗相应的脏腑疾病这两大方向<sup>[24]</sup>。目前还存在的 key 问题是:经脉体表刺激与对应脏腑功能联系的治疗规律、生物学途径及作用机制尚未完全阐明<sup>[25]</sup>。针对现有困境,高树中等针对当前研究现状,提议使用病毒示踪、神经钙成像、多重免疫荧光染色等技术阐明经脉脏腑之间的作用和联系,促进经络学说的研究<sup>[26]</sup>。现阶段,神经示踪技术在经络研究领域呈广泛应用态势。但是,该技术主要用于探索脊神经节和脊髓层面的联系机制,尤其是经脉(腧穴)与脏腑之间的神经节段关系,在对经脉、脏腑与脑这一高级中枢之间的关系研究中,其应用仍相对不足<sup>[27]</sup>;然而随着病毒示踪技术日益成熟,利用嗜神经病毒可视化示踪经脉、脏腑与脑之间的结构联系,为探索经脉脏腑与脑相关的联系提供了关键技术支撑<sup>[28]</sup>。吴立斌等<sup>[29]</sup>在小鼠左心室壁和左上肢“神门”穴区分别注射携带绿色荧光蛋白基因(PRV531)和红色荧光蛋白基因(PRV724)的伪狂犬病病毒,观察到在小鼠大脑皮层、下丘脑、中脑、脑桥、延髓等各级中枢区域中均含有来自心室壁和“神门”穴区的共标信号;且在初级运动区、下丘脑室旁核(PVN)、蓝斑下核、旁正中网状核等区域共标神经元数量较多,证明“神门”、心脏与自主神经系统存在密切的神经联系。除神经示踪技术之外,还可借助膜片钳技术研究穴位与脏腑之间存

在的能量规律,从电学角度解释针刺经穴对脏腑的影响,进一步研究经络的能量路线<sup>[30]</sup>。在研究经络结构实质方面,有学者结合经络学说的发展史和实证解剖及现代神经生物学等知识,指出循经组织中的神经末梢、血管分布较为丰富<sup>[31]</sup>,基于该结论,可以尝试在同一条经络的不同穴位点注射神经环路示踪病毒,探究同一经络中不同穴位的共性神经环路基础<sup>[32]</sup>,据此进一步探究经络系统的解剖学基础与神经生物学机制,明确其与周围神经系统、中枢神经系统的交互路径,为解析经络的实质提供生理学证据。

### 3 针灸治疗作用的神经机制研究

针灸疗法于全球范围内已实现大规模推广普及,其应用版图已拓展至196个国家和地区。这一广泛的应用态势,有力地证实了针灸在临床实践环节具备切实的有效性。但是在针灸临床应用快速发展传播的同时,也应注意到,一个学科的发展,不仅仅侧重于证明其于临床的有效性,更需要疗效确切可重复,即需要强大的基础科学体系支撑<sup>[33]</sup>。先进神经科学技术手段的融入可以明显提升针灸机制研究的深度及多样性<sup>[34]</sup>。借助神经示踪技术、钙成像技术、在体电生理技术及光、化学遗传学技术,对神经细胞或神经环路实施特异性标记与精准操控,能够将针灸治疗的生物学原理以在体、实时的方式展现出来,为深入剖析针灸治疗的作用机制提供坚实的技术保障。

#### 3.1 针灸镇痛机制的研究

针灸镇痛机制研究是针灸基础研究中的热门领域,但是在研究中存在着诸如大部分基础研究关注痛,但忽视疾病本身;多注重镇痛的中枢机制,而忽视局部与外周机制等问题<sup>[35]</sup>。光遗传学技术结合了光学技术和遗传学技术,通过光脉冲刺激光敏感通道蛋白,从而实现有效精准地控制神经元的活动及其功能,为神经科学的基础研究打开了一扇大门,使得精确定位复杂的神经通路和实时测量不同的特定神经元亚群的行为效应成为可能<sup>[36]</sup>,可以活体观察不同种类疼痛模型小鼠在针刺前后的行为及神经元、神经环路的变化,对研究针灸缓解不同性质的疼痛具有重要意义。Chu等<sup>[37]</sup>为证明蓝斑去甲肾上腺素能神经元的激活是电针缓解术后疼痛的关键环节,在实验中通过光遗传学技术特异性调控蓝斑去甲肾上腺素能神经元,观察到激活该神经元能够模拟电针刺激足底切开模型小鼠“足三里”

产生的镇痛效果;而抑制该神经元则可以抑制电针的镇痛作用。Hsiao等<sup>[38]</sup>在探究电针疗法在缓解小鼠炎性疼痛的治疗过程中体感皮层神经元是否发挥作用的实验中,通过光遗传技术特异性调控体感皮层神经元,结果显示激活躯体感觉皮层神经元不仅显著逆转了电针刺激“足三里”的镇痛效果,还诱导了躯体感觉皮层和前扣带皮层中钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II  $\alpha$ (CaMK II  $\alpha$ )信号通路的激活。证明电针镇痛依赖于高级皮质通路中的CaMK II  $\alpha$ 信号,体感皮层神经元在电针镇痛中起关键作用。

钙成像技术中,钙指示剂GCaMP6GECIs系列广泛应用于针对外周神经系统的研究中,能有效反映由疼痛传递引起的外周神经系统的神经活动<sup>[39]</sup>,使研究者直观地在活体小鼠身上观察到神经元受刺激前后动作电位的变化。张妮楠等<sup>[40]</sup>观察不同强度电针对机械、热、冷刺激诱发DRG神经元钙活动的差异性镇痛效应,结果显示不同强度电针刺激肌肉炎性痛模型小鼠“足三里”对机械刺激(如钳夹后爪、钳夹胫骨前肌、毛刷刺激)均有一定的镇痛效果,但1 mA电针的镇痛效果优于0.5 mA电针。证实电针通过差异化调制DRG神经元活动抑制机械性痛觉传递,为针刺镇痛的外周神经机制提供了直接证据。

#### 3.2 针灸治疗脑病机制的研究

在针灸治疗脑病机制的研究领域,如何将针灸与现代化技术相结合,对其防治脑病的机制开展深入研究仍面临着挑战<sup>[32]</sup>;在众多应用于研究针灸治疗脑病机制的脑神经环路技术中,膜片钳技术的应用提供了针灸治疗对突触传递和神经元兴奋性影响的直接证据,有助于理解针灸调节抑郁样行为的神经机制<sup>[41]</sup>。Cong等<sup>[42]</sup>采用该技术记录腹侧海马体(vCA1)锥体神经元的活动和突触功能,结果显示针灸“太冲”治疗可以逆转由慢性社会失败压力诱导降低的vCA1锥体神经元的放电频率和自发兴奋性突触后电流的振幅与频率,恢复了神经元的兴奋性和突触传递功能,有效缓解由慢性社会失败压力诱导的小鼠抑郁样行为。Lin等<sup>[43]</sup>观察到电针刺激“百会”和“神庭”可以通过调节嗅皮层-海马网络的神经元活动和神经连通性,改善阿尔茨海默病小鼠的识别记忆缺陷。实验中采用膜片钳技术测量了海马CA1区自发突触后电流,结果显示电针刺激可以恢复小鼠海马CA1区神经递质的自发释放。基于前述论证,目前已有的基础研究结果多集中在突触功能、代谢、炎性反应及功能影响等某一方面,

但这与针灸多靶点和多系统的作用特点不符<sup>[44]</sup>。而化学遗传学技术的引入与应用,为针灸调节的多靶点、多环路特征及规律的深入认识带来了机会。化学遗传学技术主要通过对生物大分子进行改造,使其不再与先前的配体相结合,而只接受外源性的配体信号,从而改变神经元的活动,其核心是通过特定药物激活特定人工设计的受体,对G蛋白偶联受体进行改造,改造后的受体只能被特定化合物叠氮平-N-氧化物(CNO)激活或抑制<sup>[45]</sup>。化学遗传学技术被引入到针灸治疗脑病机制的研究中,不但能特异性地调节神经元的兴奋性,而且与光遗传学技术相比,其拥有以药物调控为主、不需要植入侵袭装置等优点,使得其在脑神经系统疾病研究中的应用更加方便。Yu等<sup>[46]</sup>在研究中通过化学遗传学技术精准操控蓝斑核去甲肾上腺素能神经元,证实激活该神经元在显著改善帕金森模型小鼠的空间学习和记忆能力的同时下调了海马促炎细胞因子如白细胞介素(IL)-6、IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 水平和小胶质细胞活化;相反,抑制蓝斑去甲肾上腺素能神经元则可以消除针灸的认知改善效果,削弱电针刺激的抗炎作用。证明电针刺激“足三里”和“上巨虚”可以通过激活迷走神经传入介导的孤束核-蓝斑去肾上腺素能通路,缓解阿尔茨海默病相关的认知障碍和神经炎症反应。

### 3.3 针灸治疗脾胃病机制的研究

在针灸治疗脾胃疾病机制的现有研究中存在两大问题。首先,目前腧穴-胃神经解剖学联系的研究中,多数研究以外周或中枢脊髓水平为主,对脑干及以上水平的研究较少<sup>[47]</sup>。其次,虽然已初步探明孤束核参与针灸调节胃肠的功能,但是对诸多神经环路在这一过程中是如何协调的还缺乏深入研究;同时,既往针灸作用机制研究主要是还原、分析,在这一范式内很难精准考察不同作用靶点、不同调节环路之间的因果关系、互动关系及其动态过程<sup>[48]</sup>,但是在现代神经环路研究范式下,神经环路技术的快速发展成功攻克了这一棘手问题,为相关研究开辟了新的路径与可能。Wang等<sup>[49]</sup>利用顺行与逆行病毒追踪,证实了胃扩张模型小鼠PVN中促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)神经元向迷走神经背侧运动核乙酰胆碱(ChAT)神经元的投射。之后利用光、化学遗传学技术特异性调控PVN中CRH神经元,结果显示激活PVN中CRH神经元会显著减弱小鼠胃动力,而抑制该神经元则增强小鼠胃动力,并且化学遗传技术操控也得出类似结果,

证明PVN中CRH神经元是调控胃运动的关键节点。实验借助病毒示踪及光、化学遗传学技术为电针治疗胃运动障碍所涉及的多靶点协同调控机制提供了关键的神经科学理论基础,证明电针刺激“胃俞”和“中脘”可能通过调节包括PVN中CRH神经元与迷走神经背侧运动核ChAT神经元在内的多个靶点,实现改善胃运动功能的治疗效果。

## 4 针灸法的研究

针灸法研究面临的问题是临床仍旧以主观经验主导的传承模式为主,难以满足现代医学治疗参数标准化、作用机制可视化的迫切需求<sup>[50]</sup>。面对当前所呈现出的问题,景向红提议,通过分子遗传学技术结合感觉生理学,精确解析感觉神经元的传入环路并解析其对机体整体功能的影响,明确躯体传入所激活的不同感受器,以及这些感受器和针灸刺激效应的关联,并结合人体试验进行模拟和转换,解码针刺手法的奥秘<sup>[51]</sup>。

在探究针灸刺激效应的机制领域,Gong等<sup>[52]</sup>通过体内钙成像技术对小鼠初级体感皮层的谷氨酸能神经元内的钙离子浓度进行监测,结果显示电针刺激“水沟”和“百会”对血脑屏障通透性的促进作用显著高于非头部穴位(如“足三里”),并且初级体感皮层谷氨酸能神经元钙波节律性变化随电针刺激强度增加而增强。Wang等<sup>[53]</sup>将小鼠分为不同频率电针组(2 Hz、100 Hz)和假刺激组,在下丘脑弓状核(ARC)上方植入光纤,以实时记录电针“足三里”期间ARC中的阿片促黑素皮质激素原(POMC)神经元的钙离子变化,结果显示2 Hz电针期间ARC POMC神经元的活性增加,而100 Hz电针和假刺激期间则无显著变化。揭示了2 Hz电针刺激可以特异性地通过ARC POMC-中脑导水管周围灰质(PAG) $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)神经回路发挥镇痛作用。Dong等<sup>[54]</sup>通过在小鼠后肢“足三里”施加不同强度和深度的电针刺激,观察其对胃运动功能的影响,结果显示高强度电针(2 mA)刺激小鼠后肢“足三里”可以显著增强胃的运动,而低强度电针(0.5 mA)则无此效果。采用体内双光子钙成像技术记录电针刺激后DRG中瞬时受体电位香草酸亚型1(TRPV1)阳性神经元的激活情况,结果显示高强度电针能特异性激活深部筋膜组织中的TRPV1阳性神经元,这些神经元再通过脊髓和脑干传递信号到迷走神经背运动核(DMV)中的催产素受体(Oxtr)阳性神经元,进而调节胃运动。

综上所述,针刺的强度、深度、频率等要素均为影响针灸作用疗效的关键因素。借助脑神经环路技术,深入探究这些因素对针灸刺激穴位所产生的效应及其内在机制,有助于确定针刺刺激的最佳参数及量化标准;此外,利用光遗传学技术标记特定神经细胞,结合钙离子成像技术,可以实现对同一个体在体、实时、动态的观测,直观观察针刺刺激的累积和消减<sup>[55]</sup>;或将膜片钳技术应用于研究针刺能量传播途径、能量代谢与转换规律,在此基础上探索穴区启动的电生理机制路线,从电生理学入手建立针刺的量化标准<sup>[30]</sup>。推动针灸学临床实践朝着标准化与规范化的方向发展。

## 5 小结

针灸,作为中国传统医学体系中一颗璀璨的明珠,拥有着源远流长的历史,其传承与发展跨越了数千年的时光,在医学领域占据着独特且重要的地位。当今,针灸医学在国内外应用和研究日益广泛、深入,但要进一步发展却面临一个根本性影响的困境——学科理论的表达仍然是传统的面貌<sup>[56]</sup>。为了改变目前所面临的困境,将传统针灸学与现代医学深度融合势在必行。具体而言,就是要借助现代科学技术,对针灸学传统学科理论及医学体系进行精准的定义和深入的解读。综上,神经环路技术在重塑传统学科理论框架、攻克针灸学领域关键科学问题等方面,具备极其重要的价值与意义。但是在应用神经环路技术的同时,我们需要注意:第一,神经环路技术并不能解决我们在针灸领域面临的所有问题。比如经络研究,经络作为人体的一个复杂功能体系,单纯用一种方法、从一个研究方向是难以揭示经络实质的,需要综合运用多种研究方法和技术手段,为揭示经络的生物学内涵提供更有力的科学证据<sup>[57]</sup>。第二,科学研究绝非简单的新技术堆砌。单纯依靠技术的叠加,并不能从根本上推动针灸学科的发展。只有在明确针灸关键科学问题的基础上,新型技术的应用才具备合理性和科学价值<sup>[58]</sup>。因此,要以针灸关键科学问题为导向,依托现代神经环路研究范式,结合生物学、影像学、电子科学、材料等学科及人工智能、脑机接口等前沿技术,持续、深入地开展实验研究,积极推动针灸学的发展,使针灸学在现代科学的浪潮中焕发出新的生机与活力。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] 徐东升,李亮,景向红. 针灸面临的机遇与挑战: 大科学与国际化的融合: 香山科学会议第704次学术研讨会纪要[J]. 针刺研究, 2021, 46(11): 985-986, F0003.  
XU D S, LI L, JING X H. Opportunities and challenges facing acupuncture: integration of big science and internationalization: summary of the 704th symposium of Xiangshan science conference (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2021, 46(11): 985-986, F0003.
- [2] 景向红,朱兵. 现代科学视域下针灸基础科学问题凝练和解析[J]. 中国科学基金, 2024, 38(3): 454-460.  
JING X H, ZHU B. Review and analysis of fundamental scientific questions of acupuncture and moxibustion by modern scientific approach (in Chinese) [J]. *Bulletin of National Natural Science Foundation of China*, 2024, 38(3): 454-460.
- [3] 宿杨帅,李永明,景向红,等.《自然》发表的“电针驱动迷走-肾上腺轴的神经解剖学机制”一文对针灸研究的意义[J]. 针刺研究, 2022, 47(1): 1-6.  
SU Y S, LI Y M, JING X H, et al. The significance of “a neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis” published in *Nature* for acupuncture research (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2022, 47(1): 1-6.
- [4] 针灸科学研究联盟. 针灸科学研究行动计划[J]. 针刺研究, 2025, 50(1): 1-2.  
Acupuncture Scientific Research Alliance. A plan for acupuncture-moxibustion scientific research (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(1): 1-2.
- [5] 宿杨帅,景向红. 穴位: 针灸国际研究的焦点与分歧[J]. 针刺研究, 2025, 50(5): 519-525.  
SU Y S, JING X H. Acupoints: the focus and controversy of the international acupuncture research (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(5): 519-525.
- [6] 朱兵. 论穴位与穴位特异性[J]. 中国针灸, 2021, 41(9): 943-950.  
ZHU B. On the acupoint and its specificity (in Chinese) [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2021, 41(9): 943-950.
- [7] LIANG J Q, SUN W K, ZHOU Y F, et al. Study on the central neural pathways connecting the brain and peripheral acupoints using neural tracers [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(8): e70554.
- [8] GRIENBERGER C, GIOVANNUCCI A, ZEIGER W, et al. Two-photon calcium imaging of neuronal activity [J]. *Nat Rev Meth Primers*, 2022, 2: 67.
- [9] ZHANG L, SO K F, YANG E, et al. *In vivo* neuronal and astrocytic activation in somatosensory cortex by acupuncture stimuli [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(11): 2526.
- [10] 陈翩翩,张帆,周杰,等. 嗜神经工具病毒联合电生理技术在针刺机制研究中的应用进展[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(9): 4810-4814.  
CHEN P P, ZHANG F, ZHOU J, et al. Progress of neurotropic tool virus combined with electrophysiological

- techniques in the study of acupuncture mechanisms (in Chinese) [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2024, 39(9): 4810-4814.
- [11] LIN H, YONG W, GUANRAN W, et al. Acupuncture ameliorates neurological function in rats with cerebral ischemia-reperfusion by regulating the opening of large-conductance  $Ca^{2+}$ -activated potassium channels[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(8): e2286.
- [12] QU Z Y, LIU L, ZHAO L P, et al. Prophylactic electroacupuncture on the upper cervical segments decreases neuronal discharges of the trigeminocervical complex in migraine-affected rats: an in vivo extracellular electrophysiological experiment [J]. *J Pain Res*, 2020, 13: 25-37.
- [13] WEINHOLTZ C A, CASTLE M J. Intersectional targeting of defined neural circuits by adeno-associated virus vectors[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(4): 981-990.
- [14] OH J Y, LEE H, JANG S Y, et al. Central role of hypothalamic circuits for acupuncture's anti-Parkinsonian effects[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(43): 2403245.
- [15] ZHANG M T, LIANG Y F, DAI Q, et al. A spinal neural circuit for electroacupuncture that regulates gastric functional disorders[J]. *J Integr Med*, 2025, 23(1): 56-65.
- [16] 王佳, 崔晶晶, 哈丽娟, 等. 神经示踪技术用于实验针灸研究的回顾[J]. *针刺研究*, 2019, 44(12): 926-932.
- WANG J, CUI J J, HA L J, et al. Review on application of neural tracing technique to experimental research of acupuncture (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2019, 44(12): 926-932.
- [17] LIU S B, WANG Z F, SU Y S, et al. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis[J]. *Nature*, 2021, 598(7882): 641-645.
- [18] 朱兵. 穴位敏化现象及其生物学意义[J]. *中国针灸*, 2019, 39(2): 115-121.
- ZHU B. The sensitization phenomenon of acupoint and biological significances (in Chinese) [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2019, 39(2): 115-121.
- [19] YUAN W, YUE J X, WANG Q, et al. Role of peptidergic neurons in modulating acupoint sensitization caused by neck acute inflammatory pain in rats [J]. *World J Acupunct Moxibust*, 2023, 33(1): 44-50.
- [20] 高昕妍, 张楠, 刘坤, 等. 结肠炎模型小鼠内脏痛及穴位敏化的外周神经机制探讨[J]. *针刺研究*, 2023, 48(12): 1183-1192.
- GAO X Y, ZHANG N, LIU K, et al. Peripheral neural mechanism of visceral pain and acupoint sensitization in 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis model mice (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2023, 48(12): 1183-1192.
- [21] 杜瑞冰, 贺宏洲, 吴宇蔚, 等. 心肌缺血致小鼠体表穴位敏化后背根节神经元 TTX-R/TTX-S 钠通道特性改变的机制研究[J]. *针刺研究*, 2025, 50(7): 743-753.
- DU R B, HE H Z, WU Y W, et al. Study on mechanisms of changes of TTX-R/TTX-S sodium channels in dorsal root ganglion neurons after acupoint sensitization induced by myocardial ischemia in mice (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(7): 743-753.
- [22] 陈秋生. 中医经络实质研究的新进展[J]. *针刺研究*, 2021, 46(6): 533-540.
- CHEN Q S. New progresses of studies on essence of meridian-collaterals of traditional Chinese medicine (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2021, 46(6): 533-540.
- [23] 潘卫星, 景向红, 陈少宗, 等. 挑战与抉择: 针灸转化医学研究谱构想[J]. *针刺研究*, 2023, 48(1): 3-13.
- PAN W X, JING X H, CHEN S Z, et al. Challenges and choices: translational acupuncture research spectrum: a proposal (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2023, 48(1): 3-13.
- [24] 徐枝芳. 基于 SPARC 计划探讨“经脉-脏腑相关”神经学机制[J]. *山东中医杂志*, 2025, 44(3): 249-254.
- XU Z F. Exploration on neurological mechanism of “meridian-viscera correlation” based on SPARC program (in Chinese) [J]. *Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2025, 44(3): 249-254.
- [25] 陈永君, 颜靖岚. 从“经脉-脏腑相关”理论探析针灸与外周神经调控技术的发展[J]. *山东中医杂志*, 2024, 43(12): 1309-1317.
- CHEN Y J, YAN J L. Exploration and analysis of development of acupuncture and moxibustion and peripheral neuroregulation technology from theory of “meridian-viscera correlation” (in Chinese) [J]. *Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2024, 43(12): 1309-1317.
- [26] 高树中, 陈永君. “经脉-脏腑相关”理论现代化诠释和发展思路[J]. *山东中医杂志*, 2024, 43(8): 781-787.
- GAO S Z, CHEN Y J. Modern interpretation and development ideas of “meridian-viscera correlation” theories (in Chinese) [J]. *Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2024, 43(8): 781-787.
- [27] 高菲菲, 赵佳玥, 徐枝芳, 等. 神经示踪技术在经脉与脏腑相关性研究中的应用现状[J]. *山东中医杂志*, 2025, 44(9): 942-948.
- GAO F F, ZHAO J Y, XU Z F, et al. Application status of neuraltracing techniques in research on correlation between meridians and Zang-fu organs (in Chinese) [J]. *Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2025, 44(9): 942-948.
- [28] 周美启, 吴昊晟. 经脉脏腑相关研究现状述评[J]. *中国针灸*, 2025, 45(3): 288-294.
- ZHOU M Q, WU H S. Review of correlation between meridians and Zangfu organs (in Chinese) [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2025, 45(3): 288-294.
- [29] 吴立斌, 张帆, 余情, 等. 小鼠“神门”与心脏的逆向跨突触病毒示踪研究[C]//2022年中国针灸学会年会论文集. 济南, 2022: 415-420.
- WU L B, ZHANG F, YU Q, et al. Retrograde trans-synaptic viral tracing of the connection between “Shenmen”

- (HT7) and heart in mice (in Chinese) [C]//Proceedings of the Annual Meeting of the Chinese Acupuncture and Moxibustion Society 2022. Jinan, 2022: 415-420.
- [30] 程港晨, 李佩云, 李飞扬, 等. 膜片钳技术在针刺研究中的应用及展望[J]. 中医药学报, 2025, 53(10): 113-119.  
CHENG G C, LI P Y, LI F Y, et al. Application and prospects of patch-clamp technology in acupuncture research (in Chinese) [J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology, 2025, 53(10): 113-119.
- [31] 焦琳, 彭鑫, 喻晓春. 从解剖学角度谈经络系统的主体[J/OL]. 针刺研究, 1-6[2025-12-29].  
JIAO L, PENG X, YU X C. A brief analysis of the core component of the meridian system from an anatomical perspective (in Chinese) [J/OL]. Acupuncture Research, 1-6 [2025-12-29].
- [32] 陈忠, 徐层林. 利用现代技术解析中医药防治脑病的机制及转化研究思考[J]. 中国科学基金, 2024, 38(3): 434-439.  
CHEN Z, XU C L. Considerations on mechanistic and translational investigations of traditional Chinese medicine for brain disorders by advanced techniques (in Chinese) [J]. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2024, 38(3): 434-439.
- [33] 景向红, 宿杨帅, 高昕妍, 等. 推进针灸学科的高质量发展[J]. 针刺研究, 2024, 49(1): 1-5.  
JING X H, SU Y S, GAO X Y, et al. Promoting high-quality development of acupuncture and moxibustion (in Chinese) [J]. Acupuncture Research, 2024, 49(1): 1-5.
- [34] 马思明, 杨娜娜, 范浩, 等. 美国 SPARC 计划对中医针灸研究的挑战与启发[J]. 中国针灸, 2020, 40(4): 439-442, 444.  
MA S M, YANG N N, FAN H, et al. Challenges and enlightenments of SPARC program on acupuncture and moxibustion researches in China (in Chinese) [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2020, 40(4): 439-442, 444.
- [35] 方剑乔, 房军帆. 针灸镇痛: 热点背后的问题[J]. 针刺研究, 2025, 50(5): 498-503.  
FANG J Q, FANG J F. Acupuncture-moxibustion analgesia: problems behind the hotspot (in Chinese) [J]. Acupuncture Research, 2025, 50(5): 498-503.
- [36] 吴文斌, 王福东, 王菲, 等. 光遗传学技术在痛觉研究中的应用[J]. 神经解剖学杂志, 2021, 37(2): 221-225.  
WU W B, WANG F D, WANG F, et al. Application of optogenetics in the study of pain (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Neuroanatomy, 2021, 37(2): 221-225.
- [37] CHU W G, ZHANG R, LI H T, et al. Locus coeruleus noradrenergic-spinal projections contribute to electroacupuncture-mediated antinociception in postoperative pain in mice [J]. Adv Sci, 2025, 12(25): e01182.
- [38] HSIAO I H, LIAO H Y, LIN Y W. Optogenetic modulation of electroacupuncture analgesia in a mouse inflammatory pain model [J]. Sci Rep, 2022, 12: 9067.
- [39] LI S, LIU Y, ZHANG N, et al. Perspective of calcium imaging technology applied to acupuncture research [J]. Chin J Integr Med, 2024, 30(1): 3-9.
- [40] 张妮楠, 高昕妍, 刘坤, 等. 活体钙成像探索电针对不同刺激在背根节神经元初级传入水平的影响[J]. 针刺研究, 2025, 50(4): 357-365.  
ZHANG N N, GAO X Y, LIU K, et al. Effect of electroacupuncture on the primary input level of dorsal root ganglion neurons under different stimuli observed by in vivo calcium imaging (in Chinese) [J]. Acupuncture Research, 2025, 50(4): 357-365.
- [41] 杨骏, 李彬, 邢国刚, 等. 膜片钳技术在中医药领域的应用: 相关文献可视化分析[J]. 中国组织工程研究, 2026, 30(23): 6010-6020.  
YANG J, LI B, XING G G, et al. Application of patch-clamp technique in traditional Chinese medicine: a visual analysis of relevant literature (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2026, 30(23): 6010-6020.
- [42] CONG L, DING S, GUO Y, et al. Acupuncture alleviates CSDS-induced depressive-like behaviors by modulating synaptic plasticity in vCA1 [J]. Theranostics, 2025, 15(10): 4808-4822.
- [43] LIN B B, ZHANG L L, YIN X L, et al. Modulation of entorhinal cortex - hippocampus connectivity and recognition memory following electroacupuncture on 3 × Tg-AD model: Evidence from multimodal MRI and electrophysiological recordings [J]. Front Neurosci, 2022, 16: 968767.
- [44] 王飞雪, 李凯欣, 张猛, 等. 针灸治疗脑病的研究现状与思考[J]. 中国针灸, 2024, 44(2): 239-244.  
WANG F X, LI K X, ZHANG M, et al. Current research status and reflection on acupuncture treatment for brain disorders (in Chinese) [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2024, 44(2): 239-244.
- [45] 汪涛, 董钰婷, 李熲, 等. 光遗传和化学遗传在中医药脑科学研究中的应用[J]. 世界中医药, 2020, 15(11): 1535-1539, 1545.  
WANG T, DONG Y T, LI M, et al. Application of optogenetics and chemogenetics in the brain research of traditional Chinese medicine (in Chinese) [J]. World Chinese Medicine, 2020, 15(11): 1535-1539, 1545.
- [46] YU C, LI M, SHEN F, et al. Electroacupuncture alleviates cognitive impairments in APP/PS1 mice via gastric vagal afferent-mediated activation of the nucleus tractus solitarius - locus coeruleus noradrenergic circuit [J]. Chin Med, 2025, 20(1): 188.
- [47] 陈碧玮, 陈少宗, 景向红, 等. 孤束核在针灸调节胃肠功能中的作用与机制[J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(1): 293-297.  
CHEN B W, CHEN S Z, JING X H, et al. Effect and mechanism of nucleus of the solitary tract on the regulation of gastrointestinal function by acupuncture and moxibustion (in Chinese) [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2025, 40(1): 293-297.
- [48] 张丽丽, 于成, 陈碧玮, 等. 基于神经示踪技术对胃病常用腧穴与胃关联机制研究的进展及存在问题[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(5): 1637-1647.

- ZHANG L L, YU C, CHEN B W, et al. Mechanism progress and existing problems of studying the association between common acupoints in stomach diseases and stomach based on neural tracer technology (in Chinese) [J]. *World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 25(5): 1637-1647.
- [49] WANG X Y, CHEN X Q, WANG G Q, et al. A neural circuit for gastric motility disorders driven by gastric dilation in mice[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1069198.
- [50] 高俊虹, 江天云, 景向红, 等. 针刺手法量化研究的技术革新与未来发展方向[J]. *针刺研究*, 2025, 50(5): 531-537.
- GAO J H, JIANG T Y, JING X H, et al. Technological innovation and future development of quantitative research on acupuncture manipulation techniques (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(5): 531-537.
- [51] 景向红. 针灸学关键科学问题的探索轨迹和创新发展[J]. *针刺研究*, 2025, 50(5): 477-484.
- JING X H. Review and prospect of key scientific questions in acupuncture and moxibustion (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(5): 477-484.
- [52] GONG P, ZHANG S S, REN L, et al. Electroacupuncture of the trigeminal nerve causes N-methyl-D-aspartate receptors to mediate blood-brain barrier opening and induces neuronal excitatory changes [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 1020644.
- [53] WANG Q, LI Z H, NIE D Y, et al. Low-frequency electroacupuncture exerts antinociceptive effects through activation of POMC neural circuit induced endorphinergic input to the periaqueductal gray from the arcuate nucleus[J]. *Mol Pain*, 2024, 20: 17448069241254201.
- [54] DONG S, ZHAO L J, LIU J, et al. Neuroanatomical organization of electroacupuncture in modulating gastric function in mice and humans [J]. *Neuron*, 2025, 113(19): 3243-3259.
- [55] 李雅琴, 银子涵, 张欣悦, 等. 光遗传学在针刺效应神经生物学机制中的应用思考[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(8): 3744-3747.
- LI Y Q, YIN Z H, ZHANG X Y, et al. Thinking on the application of optogenetics in the neurobiological mechanism of acupuncture effect (in Chinese) [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2023, 38(8): 3744-3747.
- [56] 赵京生. 针灸理论的现代阐释和构建[J/OL]. *中国针灸*, 1-2 [2026-02-26].
- ZHAO J S. Modern interpretation and construction of acupuncture theory (in Chinese) [J/OL]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 1-2 [2026-02-26].
- [57] 宋晓晶, 王广军, 李宏彦, 等. 经络研究60年: 一条多学科交叉之路[J]. *针刺研究*, 2021, 46(6): 527-532.
- SONG X J, WANG G J, LI H Y, et al. Sixty years of meridian-collateral exploration: a road of interdisciplinary research (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2021, 46(6): 527-532.
- [58] 乔海法. 新技术是实现针灸现代研究突破的加速器[J]. *针刺研究*, 2025, 50(5): 526-530.
- QIAO H F. New technologies serve as accelerators for breakthroughs in modern acupuncture research (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(5): 526-530.

收稿日期:2025-11-07 修回日期:2026-01-08