

# 神经递质及其受体在针刺分娩镇痛中的作用研究进展<sup>①</sup>

沈岩金<sup>1</sup>, 王梦莹<sup>1</sup>, 蒋桂秀<sup>2</sup>, 李妹燕<sup>2</sup>②

(1. 广西中医药大学第一附属医院妇产科, 广西南宁 530023

E-mail: Shenyanjinkaixin@163.com;

2. 右江民族医学院附属医院产科, 广西百色 533000)

**摘要:** 神经递质在疼痛信息的传导中对镇痛和镇痉发挥双向调节的功能, 分娩疼痛是世界上疼痛阈值最高的疼痛种类之一, 而针灸镇痛, 历史悠久, 效果明显。由此, 本文对神经递质及其受体参与针灸分娩镇痛的作用及其机制的研究进行综述, 以期梳理出一种对分娩镇痛安全有效的方法及为电针分娩镇痛提供科学依据和理论基础。

**关键词:** 神经递质及其受体; 电针穴位; 分娩镇痛

**中图分类号:** R246.3

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-5817(2017)03-0226-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.03.022

分娩时, 由于宫缩引起的疼痛以及产妇恐惧、焦虑的心理和紧张的情绪, 使交感神经兴奋增加, 神经递质儿茶酚胺、 $\beta$ -内啡肽化学介质及去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)释放增加, 同时对疼痛的敏感性增加<sup>[1]</sup>, 而引起反射性宫缩乏力、宫口扩张缓慢、胎先露部下降受阻, 最后导致难产、产后出血及胎儿宫内缺氧和新生儿窒息的发生。目前, 尚无一种能使产妇在清醒状态下安全而又无痛苦的令人满意的分娩镇痛方法<sup>[2]</sup>。针灸镇痛历史悠久、效果明显, 这种具有无创伤的非药物分娩镇痛方法, 成为近年研究的热点。由此, 本文对神经递质及其受体参与针灸分娩镇痛作用的研究进行如下综述:

## 1 神经递质及受体类型

神经递质是指由突触前神经元合成并在末梢处释放, 经突触间隙扩散, 特异性地作用于突触后神经元或效应器细胞上的受体, 引致信号从突触前传递到突触后的一些化学物质, 包括 5-羟色胺(serotonin, 5-HT)及其受体氨基酸类、NE、肾上腺素、多巴胺(dopamine, DA)及其受体系统以及多肽类等化学物质。神经化学传递是中枢神经系统(CNS)中突触传递最重要的方式, 神经递质由突触前膜释放后立即与相应的突触后膜受体结合, 产生突触去极化电位或超极化电位, 导致突触后神经兴奋性升高或降低。

## 2 神经递质及受体参与针刺镇痛

**2.1 5-HT 及其受体参与针刺镇痛** 5-HT 存在于外周和中枢神经系统, 脑内由中缝大核群产生, 外周 5-HT 主要来源于肥大细胞及血小板。在中枢神经系统起镇痛作用, 为内源性镇痛系统的重要组成部分, 外周

5-HT 是针刺镇痛的主要递质, 5-HT 2A 受体亚型参与疼痛的产生或调节<sup>[3]</sup>。电针穴位可降低分娩模型大鼠血清中 5-HT 的含量及提高中枢 5-HT 及 5-HT 2A 受体 mRNA 与蛋白的表达, 并产生较好的镇痛效果<sup>[4]</sup>。提示, 外周 5-HT 致痛, 而中枢 5-HT 则有镇痛作用。

**2.2 NE 及其受体参与针刺镇痛** NE 能神经元位于低位脑桥的蓝斑、中脑网状结构、脑干及延髓网状结构的腹外侧等组织。通过在脑室注射 NE 能拮抗吗啡镇痛, 提高 NE 在大脑对抗镇痛的作用, 给大鼠脑室注射 NE 前体二羟基苯丝氨酸(DOPS)后电针镇痛效果会明显减弱, 而脊髓内注射 DOPS 时, 发现针效明显加强<sup>[5]</sup>。说明脑内 NE 释放的增加有对抗电针镇痛的效果, 而脊髓中的 NE 释放则利于电针镇痛。然而, 分布在 NE 能神经突触前膜上的去甲肾上腺素转运蛋白(norepinephrine transporter, NET)、 $\alpha$ 2 肾上腺素受体(alpha-2 adrenergic receptor,  $\alpha$ 2-AR)也参与调控疼痛。NET 具有将神经元释放的 NE 再摄取回到突触前膜内, 调控突触间隙的 NE 浓度、终止神经冲动信号及维持受体对神经递质的敏感性的功能<sup>[6]</sup>, 近年来, 它因作为常用抗抑郁药以及治疗药物滥用的靶点而备受关注<sup>[7]</sup>。研究证实, NE 参与针刺镇痛的机制与 NET 对其的摄取以及  $\alpha$ 2-AR 对其反馈性抑制有关。在电针作用下, 大脑 NET 对 NE 的摄取增加及  $\alpha$ 2-AR 对 NE 的反馈抑制加强, NE 释放减少; 在脊髓 NET 对 NE 的摄取及  $\alpha$ 2-AR 对 NE 的反馈抑制降低, NE 释放增加, 从而产生镇痛效应<sup>[8]</sup>。有研究表明, 抑制去甲肾上腺素转运体对单胺重吸收抑制剂与阿片类药物介导

① 基金项目: 国家自然科学基金项目(81660804)

② 通信作者, E-mail: 3201814617@qq.com

的镇痛作用具有协同性<sup>[9]</sup>。NET在大脑中的活性与创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)患者个体焦急兴奋情绪的严重程度增加有关<sup>[10]</sup>。 $\alpha 2$ -AR属于跨细胞膜的G蛋白偶联受体,它能将细胞外的刺激信息通过放大转导的作用,传输到细胞内,而引发细胞内一系列生物学反应。它有反馈抑制NE分泌的作用。近年来的研究<sup>[11]</sup>表明, $\alpha 2$ -AR激动药用于急性疼痛的镇痛处理,它的优势在于无阿片类药物所致的呼吸抑制和胃肠道不良反应。NET能将神经元释放的NE摄取回突触前膜内,调控突触间隙中的NE浓度、终止神经冲动信号及维持受体对神经递质的敏感性<sup>[12]</sup>; $\alpha 2$ -AR可通过反馈抑制NE分泌的作用,提示NE是通过NET和 $\alpha 2$ -AR的作用,调控疼痛的发生发展。

2.3 DA及其受体参与针刺镇痛 DA位于大脑中枢,包括中脑边缘系统、黑质-纹状体和结节漏斗三个部分<sup>[13]</sup>。DA在疼痛过程中参与了致痛和镇痛两方面的作用。DA镇痛是由于DA D2受体激活的结果,脊髓D2受体参与痛觉调节,兴奋D2受体时有镇痛的作用,并且与吗啡有协同作用,中枢DA递质可以使脑电波出现低幅度快波,表现为兴奋,有拮抗镇痛的作用。电针刺刺激信息可以通过神经纤维传入到大脑,激活中脑边缘DA系统突触前DA受体及通过负反馈抑制DA的释放及其受体,从而启动阿片肽的释放发挥镇痛效应<sup>[14]</sup>。

2.4 肽类神经递质及其受体参与针刺镇痛 人强啡肽(DYN)来源于前体蛋白强啡肽原(PDYN)。作为内源性多肽,与 $\mu$ 或 $\delta$ 型阿片肽受体相比,DYN与KOR具有更高的亲和性<sup>[15]</sup>。DYN来自大脑和脊髓,原位杂交和免疫组化研究揭示,PDYN分布类似于KOR<sup>[16-17]</sup>。DYN结合KOR,导致自身活化和抑制神经信号传导,从而产生分娩镇痛效应<sup>[18]</sup>。研究显示电针可提高血清DYN水平及促进腰脊髓PDYN和KOR蛋白表达<sup>[19]</sup>。有报道显示电针能够诱导羊DYN从镇痛相关细胞核和中枢神经系统区域包括脊髓释放出来<sup>[20]</sup>。

痛觉信息是由中枢单胺类递质DA、5-HT、NE来传递的,而大脑产生的作用类似吗啡的“内源性阿片肽(endogenous opioid peptides, EOPs)”物质,有强烈的镇痛作用,与上述传递痛觉的化学物质起对抗作用。临床实践也证实穴位按摩法对产妇血清5-HT、DA、DYN水平产生影响及有一定的镇痛作用<sup>[21-23]</sup>。总之,神经递质在疼痛信息的传导中发挥着重要作用,具有致痛和镇痛双向调节功能。现有研究证实5-HT、DA、NE及多肽类递质及其受体等神经递质参与疼痛的发生、发展。

### 3 研究展望

药物分娩镇痛效果确切,能显著缓解孕产妇分娩疼痛,但易出现皮肤瘙痒、恶心呕吐、头痛、下肢发麻等不良反应;部分对于麻醉药物敏感、药物排泄慢的产妇能影响胃肠蠕动功能,导致肠麻痹,可出现产后腹胀,甚至发生肠梗阻的可能;无论椎管内、硬膜外麻醉均属于有创侵入性操作,有穿破硬脊膜、损伤脊神经、脊髓、硬膜外腔血管和胸膜的风险;麻醉药物过敏的风险;影响产后泌乳等。且药物镇痛需要麻醉科医师的配合,在麻醉的过程中需要进行严密心电监测。医疗成本高、各地区医疗条件参差不齐和产妇对麻醉风险的恐惧限制了我国药物镇痛开展。非药物分娩镇痛多为无创、简便、经济、可操作性强、易于被产妇及其家属接受的治疗,但存在镇痛效果不确切,个体反应差异较大,目前临床上非药物分娩镇痛方法多样,缺乏统一的诊疗方案。如何在有限的医疗条件下开展分娩镇痛,在母婴安全得到保障的前提下让产妇无痛苦地分娩仍需不断地探索。针刺镇痛效果明显,历史悠久,针刺通过刺激神经末梢和神经传导系统,达到“调阴阳、调气血,通则不痛”的功效,而针刺不同穴位又可使神经递质在疼痛信息的传导中对致痛和镇痛发挥双向调节的功能,因而对针刺镇痛机制的探讨具有重要意义。

综上所述,针刺可以通过刺激神经末梢及神经传导系统,达到“通则不痛”的功效,针刺分娩者合谷穴,不但有较好的镇痛效果,还可以使宫缩强度增加、缩短第二产程<sup>[24]</sup>,实验显示,电针刺刺激穴位可激活内源性阿片肽,发挥闸门作用而产生镇痛作用,针刺不破坏机体组织,疏通经络,具有较好的镇痛效果而受到医学界的重视。电针刺刺激可能激发了脑内色氨酸羟化酶活性<sup>[25]</sup>。针刺穴位可以显著提高人和动物的痛阈,电针针刺信息可通过传入中枢,激活机体内源性镇痛系统,通过神经递质参与而达到镇痛的作用<sup>[26]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] Sandeep Kulkarni, Sean Tjunan Sia. Hazards of labour pain and the role of non-neuraxial labour analgesia[J]. Trends in Anaesthesia and Critical Care, 2014, 4(4): 109-114.
- [2] Eriksen LM, Nohr EA, Kjaergaard H. Mode of delivery after epidural analgesia in a cohort of low-risk nulliparas[J]. Birth, 2011, 38(4): 317-326.
- [3] Wei H, Chen Y, Hong Y. The contribution of peripheral 5-hydroxytryptamine<sub>2A</sub> receptor to carrageenan-evoked hyperalgesia, inflammation and spinal Fos protein in the rat[J]. Neuroscience, 2005, 132(4): 1073-1082.
- [4] 蒋秋燕,王美丽,李丽,等.电针穴位对分娩大鼠镇痛效应及5-HT mRNA与蛋白表达的影响[J].中国中医基础医学

- 学杂志,2016,22(10):1376-1379.
- [5] Dawson-Basoa M, Gintzler AR. Involvement of spinal cord  $\delta$ opioid receptors in the antinociception of gestation and its hormonal simulation[J]. *Brain Res*, 1997, 757(1): 37-42.
- [6] Pramod AB, Foster J, Carvelli L, et al. SLC6 transporters: structure, function, regulation, disease association and therapeutics[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2-3): 197-219.
- [7] Timple JM, Magalhães LG, Souza Rezende KC, et al. The Lignan (-)-Hinokinin Displays Modulatory Effects on Human Monoamine and GABA Transporter Activities [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(10): 1889-1895.
- [8] Qian-li Tang, Qiuyan Jiang, Suren R Sooranna, et al. Effects of electroacupuncture on pain threshold of laboring rats and the expression of norepinephrine transporter and  $\alpha 2$  adrenergic receptor expression in the central nervous system[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016: 9068257, doi:10.1155/2016/9068257.
- [9] Shen F, Tsuruda PR, Smith JA, et al. Relative Contributions of Norepinephrine and Serotonin Transporters to Antinociceptive Synergy between Monoamine Reuptake Inhibitors and Morphine in the Rat Formalin Model [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e74891.
- [10] Zhao X, Huang Y, Ma H, et al. Association between major depressive disorder and the norepinephrine transporter polymorphisms T-182C and G1287A: a meta-analysis [J]. *J Affect Disord*, 2013, 150(1): 23-28.
- [11] Arain SR, Ruehl RW, Uhrich TD, et al. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery [J]. *Anesth Analg*, 2004, 98(1): 153-158.
- [12] Schroeder C, Jordan J. Norepinephrine transporter function and human cardiovascular disease [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(11): H1273-1282.
- [13] 万朋, 金清华. 多巴胺及其受体在中枢神经系统的作用研究进展[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2017, 38(1): 169-172.
- [14] Kiyatkin EA. Dopamine in the nucleus accumbens: cellular actions, drug-and behavior-associated fluctuations, and a possible role in an organism's adaptive activity[J]. *Behav Brain Res*, 2003, 137(1-2): 27-46.
- [15] Chavkin C, James IF, Goldstein A. Dynorphin is a specific endogenous ligand of the kappa opioid receptor[J]. *Science*, 1982, 215: 413-415.
- [16] Merchenthaler I, Maderdrut JL, Cianchetta P, et al. In situ hybridization histochemical localization of prodynorphin messenger RNA in the central nervous system of the rat[J]. *J Comp Neurol*, 1997, 384(2): 211-232.
- [17] Mansour A, Burke S, Pavlic RJ, et al. Immunohistochemical localization of the cloned kappa 1 receptor in the rat CNS and pituitary[J]. *Neuroscience*, 1996, 71(3): 671-690.
- [18] Medina VM, Wang L, Gintzler AR. Spinal cord dynorphin: positive region-specific modulation during pregnancy and parturition[J]. *Brain Res*, 1993, 623(1): 41-46.
- [19] Jiang QY, Wang MY, Li L, et al. Electroacupuncture relieves labour pain and influences the spinal dynorphin/ $\kappa$ -opioid receptor system in rats[J]. *Acupunct Med (Acupuncture in Medicine)*, 2016, 34(3): 223-228.
- [20] Cheng LL, Ding MX, Xiong C, et al. Effects of electroacupuncture of different frequencies on the release profile of endogenous opioid peptides in the central nerve system of goats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 476457.
- [21] 武云娟, 唐霄, 蒋秋燕, 等. 穴位按摩法对产妇多巴胺水平影响及镇痛作用的研究[J]. *医学研究杂志*, 2010, 39(2): 54-56.
- [22] 唐厚秀, 蒋秋燕, 董林红, 等. 穴位按摩法对产妇 5-羟色胺水平影响及镇痛作用的研究[J]. *新中医*, 2010, 42(5): 70-71.
- [23] 董林红, 蒋秋燕, 高忆, 等. 穴位按摩法对产妇强啡肽水平影响及镇痛作用的研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(12): 2430-2431.
- [24] 覃莹莹, 董林红, 蒋秋燕, 等. P38MAPK 信号通路在电针分娩镇痛领域的研究进展[J]. *现代中医药*, 2016, 36(4): 82-86.
- [25] 任秋生, 王艳芳, 王均炉, 等. 电针合谷三阴交对布比卡因分娩镇痛最低有效浓度的影响[J]. *浙江中医杂志*, 2015, 50(2): 132-133.
- [26] 韩济生, 樊碧发. 疼痛学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2012: 263.

收稿日期: 2017-06-01