

本文引用:温鑫,邹伟. 针灸治疗焦虑症的机制研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(3): 532-537.

## 针灸治疗焦虑症的机制研究进展

温鑫<sup>1</sup>, 邹伟<sup>2\*</sup>

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院针灸三科, 黑龙江 哈尔滨 150040

**[摘要]** 焦虑症全称焦虑性神经症, 是临床上较为常见的一种神经症性疾病。针灸具有疏通经络、安神定志的作用, 治疗本病具有较好的疗效。本文分析总结了近年来针灸干预焦虑相关机制的文献, 从调节加压素受体的表达、抑制亢奋的下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴功能、抑制中枢炎症因子的表达、促进中枢抗炎因子的表达、调节焦虑相关多肽的表达等角度对针灸治疗焦虑症的机制进行探讨, 为今后的临床及科研提供新的思路。

**[关键词]** 焦虑症; 下丘脑-垂体-肾上腺轴; 多肽; 炎症因子; 针灸; 机制研究

**[中图分类号]** R245

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.03.023

### Advances on mechanism of acupuncture and moxibustion for anxiety disorder

WEN Xin<sup>1</sup>, ZOU Wei<sup>2\*</sup>

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. The Third Department of Acupuncture and Moxibustion, The First Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China

**[Abstract]** Anxiety disorder, also known as anxiety neurosis, is a common neurosis disease in clinic. Acupuncture and moxibustion has good curative effects on this disease by soothing meridians, and calming and settling the mind. This paper analyzed and summarized the literature on the mechanism of acupuncture and moxibustion intervention for anxiety in recent years, discussed the mechanism of acupuncture and moxibustion treatment of anxiety from the perspectives of regulating the expression of vasopressin receptor, inhibiting the hyperactive function of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis (HPA axis), inhibiting the expression of central inflammatory factors, promoting the expression of central anti-inflammatory factors, and regulating the expression of anxiety-related peptides. The research has provided new ideas for future clinical and scientific research.

**[Keywords]** anxiety disorder; the hypothalamus-pituitary-adrenal axis; polypeptide; inflammatory factor; acupuncture and moxibustion; mechanism research

焦虑症全称焦虑性神经症, 是临床上较为常见的一种神经症性疾病, 以广泛、持续的焦虑不安与反复发作的惊恐状态为主要表现。该病主要分为急性发作与慢性发作两种, 急性为惊恐障碍(panic disorder, PD), 慢性为广泛性焦虑症(generalized anxiety disorder, GAD)。由于现代生活压力增大, 精神压力增加, 本病临床较为常见, 严重者可影响患者的生存

质量甚至生命安全。本病患病率约为 18.2%, 发病率约为 0.9%, 青年女性多发<sup>[1]</sup>。本病在中医学属于“郁证”范畴, 病因与情志内伤、脏气素弱相关, 脾失健运、肝失疏泄, 进而导致脏腑阴阳气血失调, 烦扰心神或心神失养, 气机不畅, 发为此病。本病病位在脑, 与肝、脾、心关系密切, 治疗应疏肝理气、调神解郁。针灸作为治疗疾病的一种传统手段, 治疗此类疾病

**[收稿日期]** 2022-08-18

**[基金项目]** 黑龙江省中医药管理局省级名中医专家传承工作室(20190529)。

**[第一作者]** 温鑫, 男, 博士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗脑病的研究。

**[通信作者]** \* 邹伟, 男, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: kuangzou1965@163.com。

取得了令人满意的疗效<sup>[2]</sup>。针对病位,治疗本病选穴应以督脉、手足厥阴经、手少阴经为主。督脉为阳脉之海,五脏六腑的清阳均汇聚于督脉,而督脉入络于脑,故气机失调时可以调理督脉从而调节脑神、益精填髓;心为君主之官,可舒畅心气、调理气血,气血通畅则郁证自除,心主神明、藏神,调节心经还具有安神定志的作用;心包经与心经相表里,二者均具有治疗心病、神志病的功效,二者合用可调理心神、安神定志;足厥阴肝经可舒畅气机、通经止痛。现对针灸治疗焦虑症的机制研究进行综述。

## 1 广泛性焦虑症

### 1.1 针刺基于下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴治疗 GAD

HPA轴是内分泌系统重要的组成部分。人体受到刺激后(生理刺激如血容量与血浆晶体渗透压的变化等,应激刺激如失血、精神紧张等),下丘脑的室旁核会促进具有神经内分泌功能的神经元分泌抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)与促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH),二者作用于垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH),ACTH作用于肾上腺皮质促进其分泌糖皮质激素,其中人体分泌的糖皮质激素主要成分为皮质醇(cortisol, CORT),CORT可以通过结合盐皮质激素受体或者糖皮质激素受体从而发挥不同作用。ACTH与CORT不仅可以通过结合不同受体发挥作用,还可以直接作用于胆碱能神经系统从而对抑郁、焦虑等自主神经疾病产生影响。针刺治疗焦虑症可以发挥针刺的双向调节作用,纠正“太过”与“不及”两种状态从而治疗本病。HPA轴是一条经典的应激通路,各方面研究也较为透彻,其中,精氨酸血管加压素(arginine-vasopressin, AVP)与焦虑的关系为近年来的研究重点。

通常认为AVP参与中枢神经功能的调节,如社交行为、学习、神经内分泌相关功能等。目前,AVP已发现主要有3种受体:V1a、V1b(又称V3)、V2。其中,与焦虑相关性较高的受体为V1a、V1b,二者都与Gq/11蛋白偶联进而激活磷脂酶C,最终激活蛋白激酶C发挥作用。EGASHIRA等<sup>[3]</sup>认为V1a受体在大鼠社会识别、调节行为与焦虑行为中起着关键作用,其中AVP与V1a受体结合数量与焦虑程度表现出正相关。基因敲除V1a受体基因的小鼠表现出焦虑样行为显著减少,但研究发现,基因敲除V1a受体基因的雄性小鼠表现出焦虑样行为减少,雌性小鼠则表现不明显<sup>[4]</sup>。目前,关于针灸通过V1a受体

治疗焦虑障碍的实验较少,或许可以作为未来针刺治疗焦虑障碍的研究方向。

AVP与V1b受体结合,从而促进ACTH与CRH的分泌。最近一项研究表明,AVP可以促进肾上腺髓质中的V1b受体分泌儿茶酚胺(catecholamine, CA),对于抑郁与焦虑等神经症性疾病具有调节作用<sup>[5]</sup>。赵崑机等<sup>[6]</sup>通过基因敲除大鼠中的AVPR1b受体基因发现,无论是雄性大鼠还是雌性大鼠,其静息皮质酮含量均与未进行基因敲除的大鼠无显著差异,表明HPA轴的功能并未因敲除V1b受体基因而表现出明显基础分泌问题。但在长期焦虑刺激等应激情况下,基因敲除V1b雄性大鼠血浆中的ACTH含量明显下降,这一发现提示V1b受体在HPA轴具有调控应激刺激的作用。杨孟孟<sup>[7]</sup>对焦虑模型大鼠采用神门、内关两穴进行针刺治疗,于镜下观察和免疫组化检测发现,针刺组大鼠脑中的V1b受体表达数量相较于对照组明显降低,提示针刺可以减少V1b受体的含量,抑制亢奋的HPA轴,进而减轻焦虑症状。

综上所述,AVP可以结合V1a受体与V1b受体激动HPA轴,使患者出现焦虑,如何介入、阻断这一过程,可能为未来治疗焦虑的一个新的发展方向。针灸采用不同穴位、不同手法是否介入这一过程,仍然需要进一步探索。

### 1.2 针刺基于调节多肽治疗 GAD

1.2.1 胃促生长素(ghrelin) 胃促生长素是一种由28种氨基酸组成的多功能脑肠肽,近些年被发现与焦虑、抑郁等情志性疾病的发生发展有关<sup>[8]</sup>,其实现调控HPA轴的功能是通过刺激分泌升压素(vasopressin, VP)与间接调控CRH进而实现的<sup>[9]</sup>。有研究表明,慢性应激刺激可以改变额叶、杏仁核与腹侧海马区等影响人类情感的神经区域,使杏仁核和 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)区神经元的树突增多,进而兴奋谷氨酸能神经元,降低GABA能神经元的抑制性投射作用,从而出现焦虑样行为,提示应激刺激可能是导致焦虑的原因之一<sup>[10]</sup>。有实验证明,给予大鼠应激性刺激后,大鼠血浆中的胃促生长素含量明显提升,提示胃促生长素可能在应激行为中具有重要地位<sup>[11]</sup>。而胃促生长素含量可以直接或间接影响HPA轴,进而通过HPA轴调控焦虑样行为。杨名己<sup>[12]</sup>采用“调腹”针刺法治疗焦虑模型大鼠,选用关元、下巨虚两穴,结果显示针刺可以通过下调CORT的含量抑制亢奋的HPA轴功能,但并未观测到针刺对胃促生长素与CRH的含量具有明显的影响。刘琼等<sup>[13]</sup>采用针刺、艾灸足三里区的方

法治疗 C57BL/6 小鼠, 结果表明针刺组与艾灸组小鼠血浆中胃促生长素含量均明显降低, 表明针刺与艾灸足三里区对于降低血浆胃促生长素含量具有明显作用, 提示足三里穴可能为影响胃促生长素含量进而调控 HPA 轴治疗焦虑症状的潜在治疗穴位。

**1.2.2 利尿钠肽(natriuretic peptide, NP)** NP 广泛存在于下丘脑、垂体、肾上腺皮质与髓质中, 常见的为 3 个亚型; 主要由心房分泌的 A 型利尿钠肽, 又称心房利尿钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP); 主要由心室与脑分泌的 B 型利尿钠肽, 又称脑利尿钠肽(brain natriuretic peptide, BNP); 主要由血管内皮与神经系统分泌的 C 型利尿钠肽(C-type natriuretic peptide, CNP)。NP 常见的受体主要为 3 个亚型, 分别为 NPRA、NPRB、NPRC。NPRA 可以与 ANP、BNP 结合, 但与 ANP 结合性更强; NPRB 结合 CNP; NPRC 则可以结合所有 NP。NP 家族近些年被证实与焦虑相关<sup>[14-15]</sup>, 其中 ANP、BNP 具有抗焦虑作用, CNP 则具有双重作用(低剂量具有抗焦虑作用, 高剂量则具有加重焦虑的作用)。在下丘脑中, NP 可以减少去甲肾上腺素、缩宫素、CRH 的分泌, 在垂体中, 可以促进 ACTH 的分泌, 进而调节 HPA 轴治疗焦虑<sup>[16]</sup>。

许璐凡等<sup>[17]</sup>电针刺刺激焦虑模型大鼠百会、风府、神门、内关 4 个穴位, 采用疏密波治疗, 结果发现电针组大鼠血清 ANP、CORT 与 CRH 含量均明显低于模型组和假针刺组, 表明 4 个穴位治疗焦虑症状的有效性。何建才等<sup>[18]</sup>针刺焦虑模型大鼠的内关、神门穴, 采用镜下观察与 ELISA 法检测大鼠心房中 ANP 表达数量, 结果显示针刺组大鼠心房中 ANP 含量明显低于模型组大鼠含量。高架十字迷宫实验、自发活动开场实验结果表明针刺组大鼠表现均优于模型组, 表明 ANP 具有抗焦虑作用。值得指出的是, 无论电针还是手针, 均减轻了大鼠的焦虑状态, 但 ANP 含量的检测结果却完全相反, 不知是否因为采用针刺方法或选择穴位的不同而导致, 有待进一步研究。

姚弘等<sup>[19]</sup>针刺焦虑模型大鼠神门、内关进行治疗, 结果表明, 与模型组相比, 针刺组肾上腺髓质中 ANP 表达数量明显增多, CNP 表达明显下降, 而在皮质中两组之间差异则不明显; 在 CORT 表达量上, 针刺组也明显低于模型组, 表明针刺神门与内关穴可以调节肾上腺髓质内异常的 ANP 与 CNP 表达, 抑制亢奋的 HPA 轴, 从而起到抗焦虑作用。

综上所述, 以上 3 种 NP 均与焦虑相关, 许多文献证明 ANP 具有抗焦虑的作用, 但上述两个实验却出现相反的结果, 其具体产生原因有待进一步研究;

BNP 已被证实具有抗焦虑作用, 但相关的针刺研究较少, 可能为后续研究的新方向; CNP 由于具有双重作用, 关于其作用的研究可以并不局限在焦虑症状上, 可能在多种疾病中发挥作用, 有进一步研究的价值。

**1.2.3 垂体腺苷酸环化酶激活肽(pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, PACAP)** PACAP 是一种广泛存在于神经系统与胃肠道的多肽, 具有 PACAP27 与 PACAP38 两种, 其分别由 27 种与 38 种氨基酸组成从而得名。PACAP 及其特异性受体 PAC1 被认为与垂体激素分泌、动物应激反应相关<sup>[20-21]</sup>。PACAP 介导的焦虑被认为具有性别差异性<sup>[22]</sup>, 女性重于男性。研究表明, 在慢性应激刺激后, 终纹床核(bed nucleus of stria terminalis, BNST)内的 PACAP 含量明显升高并介导焦虑样行为<sup>[23]</sup>; PACAP/PAC1 介导的 ERK 信号通路在慢性疼痛与焦虑相关反应中发挥着重要作用, 这种作用可能因为 PACAP 参与中枢神经系统神经元回路的稳态反应得以实现的<sup>[24]</sup>; 除此之外, PACAP 可以增强 HPA 轴活性, 促进皮质激素释放, 可能间接导致焦虑<sup>[25]</sup>。

何建才等<sup>[26]</sup>观察焦虑模型小鼠核磁发现, 7 d 模型组大鼠 BNST 活性持续升高, 检测发现 BNST 中 PACAP 与 PAC1 明显上调, 说明 PACAP 可能介导了大鼠焦虑行为; 针刺焦虑模型小鼠单侧神门、内关后发现, 在 BNST 中, PACAP 的表达量明显减少, 但其受体 PAC1 表达量在各组间的变化不明显, 提示针刺治疗焦虑症主要为调控 PACAP 的表达量而非其受体。

综上所述, 针刺、电针或艾灸刺激相应穴位均可调节相应多肽进而改善患者焦虑情况, 然而多肽调节焦虑的具体机制仍然需要进一步探索。探究不同穴位以及不同手法针刺、电针刺刺激下多肽的表达情况可能为后续发展的新方向。

### 1.3 针刺基于炎症因子治疗 GAD

炎症因子是由免疫细胞分泌的一种生物活性蛋白, 不仅可以调节免疫系统, 还具有传递神经内分泌系统信息的作用。异常的细胞因子可以导致 HPA 轴脱敏从而导致神经系统以及认知系统的损伤<sup>[27]</sup>。常见的细胞因子为白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)与 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等。最近的研究表明, 上述炎症因子可以作用于相关大脑区域, 如杏仁核、海马、岛叶、内侧额叶前侧皮质与前扣带回等部位, 从而使患者产生持续的焦虑情绪<sup>[28-29]</sup>。

**1.3.1 IL** 近些年, 研究表明 IL 主要功能为调节、表

达免疫反应与传递信息,与焦虑、抑郁等应激反应相关。一项研究表明,焦虑患者的 IL 水平明显升高,其中以 IL-6 与 IL-10 增长最为明显,而 IL-6 升高刺激 HPA 轴分泌、释放 CRH、ACTH 与 CORT,从而使 HPA 轴功能紊乱,进而导致焦虑<sup>[30]</sup>。但目前关于 IL-6 与焦虑的针灸研究较少,其具体通过何种机制与通路发挥作用有待进一步完善与研究;IL-17 可以促进趋化因子、一氧化氮与其他几种因子的分泌,破坏血脑屏障,从而损害大脑。KIM 等<sup>[31]</sup>观察发现焦虑模型小鼠脑中 IL-17 含量明显增加,采用 IL-17 阻断剂作用于焦虑模型小鼠,减轻了小鼠的焦虑症状,提示 IL-17 抑制剂可以抑制炎症因子的释放,从而保护大脑,减轻焦虑症状。除此以外,LI 等<sup>[32]</sup>敲除小鼠 IL-1 $\beta$  基因也显著减少了小鼠的焦虑、抑郁症状。

马振旺等<sup>[33]</sup>发现炎症因子可以促进细胞外  $\beta$ -淀粉样蛋白的产生,进而损伤大脑神经元,诱发焦虑,采用透穴刺法针刺帕金森伴焦虑大鼠,大鼠脑中 IL-10 的含量明显上升,而 IL-10 是一种抗炎因子,可以减少多种炎症因子的释放,造成级联反应进而保护大脑,表明针刺可以通过促进抗炎因子的表达从而产生抗炎效果治疗焦虑。

综上所述,目前许多文献已经证实 IL 的炎症因子可以加重焦虑,抗炎因子可以减轻焦虑,且在许多疾病中针刺对 IL 因子表达的影响已被明确,但针刺如何通过影响 IL 的表达进而治疗焦虑的研究还并不充分,可以为后续研究提供一种新思路。

**1.3.2 TNF** 近年来,TNF- $\alpha$  被发现可以通过多种通路、途径影响甚至加重焦虑,是一种导致焦虑的重要因素。介入这一过程,降低 TNF- $\alpha$  的表达可能有助于减轻焦虑。研究人员发现,将大鼠暴露在压力环境下,大鼠体内 TNF- $\alpha$  水平显著升高,且焦虑水平与体内 TNF- $\alpha$  水平呈正相关<sup>[34]</sup>。焦虑患者体内也出现这一现象,提示 TNF- $\alpha$  水平与焦虑密切相关。ZHANG 等<sup>[35]</sup>发现,向睡眠不足小鼠腹腔注射 TNF- $\alpha$  阻断剂可以导致小鼠焦虑样行为,提示 TNF- $\alpha$  可以诱发焦虑。CORBETT 等<sup>[36]</sup>研究表明,TNF- $\alpha$  可以通过募集脑中小胶质细胞与单核细胞诱发焦虑。MINOGUE 等<sup>[37]</sup>研究发现,焦虑模型大鼠脑中 TNF- $\alpha$  增加,触发并激活 JAK2/STAT3 通路,而 STAT3 是一种关键的转录子,参与并促进了多种炎症因子的释放,进而损伤海马神经元并导致焦虑。值得指出的是,LI 等<sup>[38]</sup>研究表明,TNF- $\alpha$  作用于 JAK2/STAT3 通路引发的焦虑并未上调细胞凋亡因子如 Caspase-3、Bax 等,与传统报道不同。近些年研究表

明,JAK2/STAT3 也可以引发非凋亡途径,上调其他炎症因子从而损伤海马神经元,可以作为上述现象的解释<sup>[37]</sup>。

马振旺等<sup>[33]</sup>针刺帕金森伴焦虑大鼠后发现,针刺不仅可以增加大鼠脑中 IL-10 的表达,还能降低 TNF- $\alpha$  的表达量,表明针刺除了具有促进抗炎因子分泌的作用,也有直接减少炎症因子分泌的作用。张春艳<sup>[39]</sup>治疗孤独症大鼠,发现具有焦虑情绪的模型组大鼠脑中抗炎因子与炎症因子的比例严重失衡,而针刺加丰富环境组的大鼠脑中包含 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  在内的多种炎症因子表达量明显少于模型组,而抗炎因子如 IL-1Ra 等表达量明显多于模型组,镜下观察到针刺组大鼠脑中水肿情况减轻,小胶质细胞募集情况减少,以上证据均表明针刺具有较好的抗炎作用。

**1.3.3 CRP** CRP 是一种广泛存在于人体内的蛋白质,作为非特异性炎症标志物,在临床上被广泛使用。目前,关于 CRP 导致焦虑的流行病学证据有限,其具体作用机制尚未明确,但大量证据表明焦虑患者血清内 CRP 含量与焦虑水平之间存在关联<sup>[40]</sup>。在患有 2 型糖尿病的焦虑患者与 CRP 关系的 Meta 分析中发现,CRP 与女性患者关联更为明显,而男性则未发现明显关联<sup>[41]</sup>;但另一项基于人群的研究表明,CRP 与焦虑症状之间的关联,男性强于女性<sup>[42]</sup>。不知是否因为 2 型糖尿病导致的上述差异,有待进一步研究。

杨梦娇<sup>[43]</sup>采用艾灸治疗卒中后焦虑患者,选穴百会、大椎、水沟、神庭、风府,发现艾灸与西药均可以改善卒中后焦虑患者的焦虑症状、降低患者血清中 CRP 的含量,表明二者均可以改善 CRP 等炎症因子的含量,进而改善焦虑症状,但艾灸组患者不良反应更小,表明艾灸具有更高的安全性。刘二军等<sup>[44]</sup>研究中,治疗组采用针刺加疏肝安神汤、经颅微电流刺激进行治疗,对照组则不采用针刺,结果发现,治疗组的患者血清中炎症因子如 CRP 等含量水平低于对照组,表明针刺可以降低 GAD 患者 CRP 水平,从而治疗焦虑。

## 2 惊恐障碍(panic disorder, PD)

PD 是一种以发作性强烈恐惧、濒死感、失控感为主要表现的疾病,可伴有自主神经症状如头晕、多汗、震颤等。研究表明,PD 发病机制可能与 GABA 神经元 A 型受体的减少、5-HT 的代谢异常等相关,但具体通过何种通路与机制发挥作用尚不得而知<sup>[45-46]</sup>。PD 为急性焦虑障碍,而针刺治疗疾病具有即刻效

应,这与 PD 发作的特点相关联,但目前关于针刺治疗 PD 的相关研究较少,是否可以在 PD 发作时进行针刺,有待于进一步研究与完善,为今后的临床研究提供新的思路。

### 3 结语

目前研究表明,针灸可以通过调节 AVP 受体、多肽与炎性因子治疗焦虑症。许多文献已经证明 AVP 与焦虑症之间的关系,尤其是 V1a 与 V1b 受体关系最为密切。两种受体均表现出抗焦虑的特性,且这种特性表现出性别差异性,基因敲除 V1a 或 V1b 受体小鼠,雄性的焦虑状态得到了改善,而雌性改善的并不明显,产生上述现象的原因可能为今后研究的重点。目前,许多研究总结出胃促生长素与焦虑之间的关系,在许多疾病中也证实针灸对于人体内胃促生长素含量的影响,但是从调节胃促生长素含量的角度治疗焦虑的实验较少,且不同穴位调节胃促生长素含量的差异较大,今后可以从选穴等多种角度进行研究,为临床治疗焦虑症提供新的思路与方法。关于 NP 的研究目前仍有许多争议的部分,可能为样本量较小或选穴差异等原因造成,今后可以进一步完善实验,从而得出科学、精准的结论。PACAP 可以通过 PACAP-PAC1/ERK 信号通路从而调节焦虑行为,PACAP 也可以直接作用于 HPA 轴介导焦虑行为,但关于针刺调节 PACAP 进而治疗焦虑的实验证据不足,有待进一步检验与证实。炎性因子如 IL、TNF- $\alpha$ 、CRP 等均可作用于大脑相关区域而产生焦虑,但针灸调节上述炎性因子的实验证据不足,有待进一步补充。

焦虑症作为神经症性疾病中最为常见的一类,其致病的具体机制仍待进一步研究。此外,仍有许多问题可以进行探究,如治疗手法、转数、针刺倾斜度与选择穴位的差别是否会通过影响相应因子从而对治疗效果产生影响。上述研究表明,选择不同穴位治疗焦虑症疗效明确,焦虑症状有所改善,但相关因子却未有明显变化,是否因为影响到其他因子从而改善焦虑症状,有进一步探讨的价值。总之,针灸治疗焦虑症疗效明确,具有不良反应较小、安全性较高的优点,值得在临床推广,但其对组织、脏器、因子等的作用机制需要进一步发掘与探讨。

### 参考文献

[1] GORDON B R, MCDOWELL C P, LYONS M, et al. Associations between grip strength and generalized anxiety disorder in

older adults: Results from the Irish longitudinal study on ageing[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2019, 255: 136-141.

[2] 范小会,毕巧莲,刘 华,等.针灸为主的综合疗法治疗焦虑症疗效[J].*中国老年学杂志*,2019,39(20):5027-5031.

[3] EGASHIRA N, TANOUE A, MATSUDA T, et al. Impaired social interaction and reduced anxiety-related behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice[J]. *Behavioural Brain Research*, 2007, 178(1): 123-127.

[4] BIELSKY I F, HU S B, SZEGDA K L, et al. Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(3): 483-493.

[5] DEMISELLE J, FAGE N, RADERMACHER P, et al. Vasopressin and its analogues in shock states: A review[J]. *Annals of Intensive Care*, 2020, 10(1): 9.

[6] 赵崑机,樊 圃.精氨酸加压素 1b 受体敲除对雌性大鼠焦虑和社交行为的影响[J].*中国比较医学杂志*,2022,32(6):69-75.

[7] 杨孟孟.针刺对焦虑模型大鼠下丘脑 AVP 的调节作用研究[D].成都:成都中医药大学,2014.

[8] HARMATZ E S, STONE L, LIM S H, et al. Central ghrelin resistance permits the overconsolidation of fear memory[J]. *Biological Psychiatry*, 2017, 81(12): 1003-1013.

[9] AZZAM I, GILAD S, LIMOR R, et al. Ghrelin stimulation by hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation depends on increasing cortisol levels[J]. *Endocrine Connections*, 2017, 6(8): 847-855.

[10] O'MAHONY S M, CLARKE G, DINAN T G, et al. Irritable bowel syndrome and stress-related psychiatric Co-morbidities: Focus on early life stress[J]. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2017, 239: 219-246.

[11] SABBATINI M E. Natriuretic peptides as regulatory mediators of secretory activity in the digestive system[J]. *Regulatory Peptides*, 2009, 154(1/2/3): 5-15.

[12] 杨名己.针刺“调腑”对焦虑模型大鼠 Ghrelin/GHS-R1a-HPA 的调节作用研究[D].成都:成都中医药大学,2017.

[13] 刘 琼,曹佳男,刘 密,等. TRPV1 参与针和灸不同刺激方式对小鼠 ghrelin 和 GHSR-1 $\alpha$  的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2021, 41(10):1487-1492.

[14] 任敬一,付媛媛,苏 航,等.钠尿肽的中枢调控功能研究进展[J].*中国药物依赖性杂志*,2019,28(2):100-105.

[15] DEL VALLE OLIVIERI K, BRIZUELA N, AUDISIO E, et al. Atrial natriuretic peptide: Its relationship with anxiety and depression[J]. *Vertex*, 2019, XXX(143): 11-17.

[16] PORZIONATO A, MACCHI V, RUCINSKI M, et al. Natriuretic peptides in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 2010, 280: 1-39.

[17] 许璐凡,王 军,李诗梦,等.“心脑同调”法电针对焦虑大鼠行为学及血清相关因子的影响[J].*世界中医药*,2022,17(5):704-708.

[18] 何建才,余曙光,周奇志,等.针刺对焦虑大鼠心房利钠肽及其受体的影响[J].*时珍国医国药*,2018,29(4):1020-1024.

[19] 姚 弘,魏大能,蔡定均,等.针刺对慢性情绪应激焦虑大鼠肾上腺 ANP、CNP 及血浆 CORT 水平的影响[J].*中国针灸*,2016,36(2):

- 169-174.
- [20] LEE J C, CHO Y J, KIM J, et al. Region-specific changes in the immunoreactivity of vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptors (VPAC2, and PAC1 receptor) in the aged rat brains[J]. *Brain Research*, 2010, 1351: 32-40.
- [21] GUAN J T, CAI J J, JI G L, et al. Commonality in dysregulated expression of gene sets in cortical brains of individuals with autism, schizophrenia, and bipolar disorder[J]. *Translational Psychiatry*, 2019, 9(1): 152.
- [22] ROSS R A, HOEPPNER S S, HELLBERG S N, et al. Circulating PACAP peptide and PAC1R genotype as possible transdiagnostic biomarkers for anxiety disorders in women: A preliminary study[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(7): 1125-1133.
- [23] BOUCHER M N, MAY V, BRAAS K M, et al. PACAP orchestration of stress-related responses in neural circuits[J]. *Peptides*, 2021, 142: 170554.
- [24] PARSONS R L, MAY V. PACAP-induced PAC1 receptor internalization and recruitment of endosomal signaling regulate cardiac neuron excitability[J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2019, 68(3): 340-347.
- [25] GASTONE G, NUSSDORFER. Role of VIP, PACAP, and related peptides in the regulation of the hypothalamo-Pituitary-adrenal axis[J]. *Peptides*, 1998, 19(8): 1443-1467.
- [26] 何建才,吕鹏,张承舜,等.针刺对慢性不可预知应激小鼠焦虑行为及终纹床核 PACAP 的调节作用[J].*中华中医药杂志*,2020, 35(7):3635-3638.
- [27] VISENTIN A P V, COLOMBO R, SCOTTON E, et al. Targeting inflammatory-mitochondrial response in major depression: Current evidence and further challenges[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 2020: 2972968.
- [28] FELGER J C. Imaging the role of inflammation in mood and anxiety-related disorders[J]. *Current Neuropharmacology*, 2018, 16(5): 533-558.
- [29] MICHOPoulos V, POWERS A, GILLESPIE C F, et al. Inflammation in fear and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 254-270.
- [30] HE X D, ZHANG D, ZHANG L, et al. Neurological and psychiatric presentations associated with COVID-19[J]. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2022, 272(1): 41-52.
- [31] KIM J, SUH Y H, CHANG K A. Interleukin-17 induced by cumulative mild stress promoted depression-like behaviors in young adult mice[J]. *Molecular Brain*, 2021, 14(1): 11.
- [32] LI M M, LI C L, YU H J, et al. Lentivirus-mediated interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) knock-down in the hippocampus alleviates lipopolysaccharide (LPS)-induced memory deficits and anxiety- and depression-like behaviors in mice[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 190.
- [33] 马振旺,梁浩,赵兵,等.透穴刺法对帕金森病焦虑大鼠杏仁核 TNF- $\alpha$  和 IL-10 表达的影响[J].*陕西中医*,2021,42(9):1171-1174.
- [34] ROMAN M, IRWIN M R. Novel neuroimmunologic therapeutics in depression: A clinical perspective on what we know so far[J]. *Brain Behavior and Immunity*, 2020, 83: 7-21.
- [35] ZHANG K, LI Y J, FENG D, et al. Imbalance between TNF $\alpha$  and progranulin contributes to memory impairment and anxiety in sleep-deprived mice[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 43594.
- [36] CORBETT B F, LUZ S, ARNER J, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 in the medial prefrontal cortex promotes stress resilience by reducing inflammatory processes[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 3146.
- [37] MINOGUE A M, BARRETT J P, LYNCH M A. LPS-induced release of IL-6 from glia modulates production of IL-1 $\beta$  in a JAK2-dependent manner[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2012, 9: 126.
- [38] LI X J, MA Q Y, JIANG Y M, et al. Xiaoyaosan exerts anxiolytic-like effects by down-regulating the TNF- $\alpha$ /JAK2-STAT3 pathway in the rat hippocampus[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 353.
- [39] 张春艳.头穴丛刺结合丰富环境对孤独症大鼠炎性损伤及细胞凋亡的影响[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2019.
- [40] KHANDAKER G M, ZAMMIT S, LEWIS G, et al. Association between serum C-reactive protein and DSM-IV generalized anxiety disorder in adolescence: Findings from the ALSPAC cohort [J]. *Neurobiology of Stress*, 2016, 4: 55-61.
- [41] YANG Q Q, SHAO D, LI J, et al. Positive association between serum levels of high-sensitivity C-reactive protein and depression/anxiety in female, but not male, patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Biological Research for Nursing*, 2020, 22(2): 178-187.
- [42] SHAFIEE M, AHMADNEZHAD M, TAYEFI M, et al. Depression and anxiety symptoms are associated with prooxidant-antioxidant balance: A population-based study[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2018, 238: 491-498.
- [43] 杨梦娇.通督调神艾灸法治疗卒中后焦虑的临床疗效观察[D].合肥:安徽中医药大学,2021.
- [44] 刘二军,张伟玲,赵甫刚,等.针刺联合疏肝安神汤、经颅微电流刺激治疗肝郁气滞型广泛性焦虑症临床观察[J].*河北中医*,2020,42(4):606-609.
- [45] FATEMI S H, FOLSOM T D. GABA receptor subunit distribution and FMRP-mGluR5 signaling abnormalities in the cerebellum of subjects with schizophrenia, mood disorders, and autism[J]. *Schizophrenia Research*, 2015, 167(1/2/3): 42-56.
- [46] UYSAL A İ, ALTIPARMAK B, KORKMAZ T M, et al. The effect of preoperative anxiety level on mean platelet volume and propofol consumption[J]. *BMC Anesthesiology*, 2020, 20(1): 34.