

·综述·

本文引用:赵会,朱艳. 基于TRPV1离子通道探讨艾灸镇痛机制[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(12):2117-2121.

## 基于TRPV1离子通道探讨艾灸镇痛机制

赵会<sup>1</sup>,朱艳<sup>2\*</sup>

(1.安徽中医药大学研究生院,安徽合肥 230000;2.安徽省针灸医院老年病一科,安徽合肥 230061)

**[摘要]** 瞬时感受器电位香草酸受体1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)作为非选择性阳离子通道和温痛觉感受器,可由辣椒素、内源性炎症介质(如缓激肽、胰蛋白酶等)和外源性有害刺激(如冷、热、刺激性化合物)、内环境酸碱度和局部电压等激活,并能介导炎性痛和神经病理性疼痛,是产生痛觉过敏的关键离子通道。大量研究已证实,TRPV1是艾灸发挥镇痛作用的关键。本文以TRPV1为切入点深入探讨艾灸镇痛的可能机制,以期为临床治疗提供理论依据。

**[关键词]** 瞬时感受器电位香草酸受体1;艾灸;镇痛;腧穴热敏化;机制探讨

**[中图分类号]**R245 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.12.027

### Discussing analgesic mechanism of moxibustion based on TRPV1 ion channel

ZHAO Hui<sup>1</sup>, ZHU Yan<sup>2\*</sup>

(1. Graduate School of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230000, China;

2. The First Department of Geriatrics, Anhui Acupuncture Hospital, Anhui 230061, China)

**[Abstract]** Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) is a non-selective cation channel and a warm pain receptor. It can be activated by capsaicin, endogenous inflammatory mediators (such as bradykinin and trypsin) and exogenous harmful stimuli (such as cold, heat and irritating compounds), pH of internal environmental and local voltage, and it can mediate inflammatory pain and neuropathic pain and functions as the key ion channel for hyperalgesia. Since a large number of studies have confirmed that TRPV1 played the key role in analgesic effect of moxibustion, this paper discussed the possible mechanism of moxibustion analgesia with TRPV1 as the starting point, in order to provide a theoretical basis for clinical treatment.

**[Keywords]** transient receptor potential vanilloid 1; moxibustion; analgesia; acupoint heat sensitization; mechanism discussion

瞬时感受器电位香草酸受体1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)是一种表达于感觉神经末端的非选择性阳离子通道,也被称为“辣椒素受体”,可参与内脏高敏感、炎症相关疼痛以及多系统疾病的发生发展<sup>[1]</sup>,尤其与疼痛的关系最为密切。疼痛已成为继心脑血管疾病与肿瘤之后的第三大健康问题<sup>[2]</sup>。据报道,我国约有3亿人受疼痛困扰,且随着老龄化的加剧,患病率逐年呈递增趋势<sup>[3-4]</sup>。目

前,疼痛的治疗以阿片类镇痛药、非阿片类镇痛药、非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)为主,然而存在药物作用时间短、效用有限问题,NSAIDs可致胃肠道溃疡并具有潜在的肾毒性,阿片类有药品滥用、成瘾并易出现胃肠道反应等弊端,故急需一种新型疗法来解决这一难题<sup>[5]</sup>。“药之不及,灸之所宜”,艾灸作为一种传统中医非药物外治法,其温热刺激能够激活TRPV1引起一系列生

**[收稿日期]**2022-07-25

**[基金项目]**国家自然科学基金项目(81403484);安徽省高校自然科学基金项目(KJ2019A0448);安徽省中医药传承创新科研项目(2020ccyb13);安徽中医药大学临床科研项目(2021efyc05)。

**[第一作者]**赵会,女,硕士研究生,研究方向:针灸防治风湿类疾病。

**[通信作者]**\*朱艳,女,博士,主任医师,博士研究生导师,E-mail:zydzf2008@163.com。

物学效应从而发挥镇痛作用。此外,艾叶自身是一味具有止痛功效的中药,点燃后机体能够进一步吸收其药性。艾灸镇痛方面的独特疗效已得到大量临床验证,且具有疗效显著持久、作用广泛、经济、易操作等优点,本文试从“疼痛受体”TRPV1 视角探讨艾灸镇痛机制,以期为临床艾灸镇痛提供理论依据。

## 1 TRPV1 的特性及功能

瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)离子通道最初是在基因突变果蝇视神经中发现的,根据光刺激出现的瞬时受体电位表型而命名的四聚体阳离子通道<sup>[6]</sup>。TRP 家族目前分为 7 个亚家族,包括 TRPA、TRPC、TRPV、TRPM、TRPML、TRPP、TRPN。TRPV1 通道属于 TRPV 家族的一个亚型,为 4 个亚基组成的四聚体,每个亚基均包含 6 个跨膜蛋白、P 物质(substance P, SP)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、缓激肽(bradykinin, BK)等神经肽类物质,能够通过 G 蛋白偶联受体激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)或蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)而磷酸化 TRPV1 跨膜蛋白上的结合位点<sup>[7]</sup>,调节 TRPV1 的敏感性。TRPV1 主要表达于外周神经的背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)、三叉神经节(trigeminal nerve, TG)和中枢神经的脊髓背角。此外,其在中枢神经的下丘脑、纹状体和杏仁核等多个领域皆有表达,并能调节和改善疼痛情感、感知、程度等维度。疼痛感觉的传导纤维主要是 A $\delta$  纤维和 C 纤维,而“疼痛受体”TRPV1 主要存在于 C 型神经元中,较 A $\delta$  类对疼痛的感知更慢、更深。

## 2 TRPV1 可介导痛觉敏化

### 2.1 TRPV1 可介导炎性痛敏反应

伤害性感受器 TRPV1 的激活是痛觉产生的基础,其痛觉传感由 A $\beta$ 、A $\delta$  或 C 纤维传递至脊髓背角,经延髓、中脑传递至丘脑,丘脑进行加工处理与整合后传至大脑皮质被感知<sup>[8-9]</sup>。疼痛由 TRPV1 介导的两个阶段产生:(1)伤害性刺激激活 TRPV1 中的非选择性阳离子孔,引起大量钙离子和少量钠离子内流,导致神经末梢去极化,从而产生动作电位<sup>[10]</sup>;(2)动作电位形成后,释放降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)和 SP 等<sup>[11]</sup>,引起 TRPV1 痛觉敏化,并将伤害性刺激转化为电信号向中枢系统传递,致使中枢敏化而疼痛感知增强<sup>[12]</sup>。

在细胞损伤及炎症情况下,炎症介质 SP、CGRP、BK 和 5-HT 等刺激 TRPV1 发生痛觉敏化,随后触

发 Ca<sup>2+</sup>依赖性激酶反应并启动丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号级联反应<sup>[13-14]</sup>,促进感受器神经元末梢再次释放大量的 SP 和 CGRP 加重炎性痛敏反应<sup>[15]</sup>。由此可见,TRPV1 不仅能够被炎症介质激活,激活后又可以进一步促进炎症介质的释放。不仅如此,脊髓中的 N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体还能调节钙离子经 TRPV1 流入神经元,通过 Ca<sup>2+</sup>/钙调素依赖型蛋白激酶 II (Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinases, CaMK II)和 PKC 信号级联形成功能复合物引发炎症痛敏反应及中枢敏化<sup>[16-18]</sup>。而 TRPV1 的靶向应用已被确定为治疗炎性疼痛的重要着力点,并能降低因 Ca<sup>2+</sup>内流而增高的神经肽水平。亦有报道证实,TRPV1 拮抗剂在骨关节炎、类风湿关节炎、食管炎症具有较强的阻断作用<sup>[19-20]</sup>。

### 2.2 TRPV1 可诱发神经病理性痛敏反应

神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)是由疾病或躯体感觉神经损伤引起的以持续中枢敏化为特点的慢性疼痛,表现为痛觉过敏、非伤害性刺激引起的异常疼痛和疼痛感知改变<sup>[21]</sup>。当神经系统受到损伤后,无害的刺激也能发生痛觉过敏而唤起脊髓背根神经元中的细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)激活,TRPV1 通过 CaMKII 表达和 ERK2 磷酸化诱发 NP<sup>[22]</sup>。不仅如此,还可刺激促炎因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等产生,并通过激活 p-38MAPK 和 NF- $\kappa$ B 来增强疼痛介质缓激肽 B1 (bradykinin B1, B1R)的表达<sup>[23]</sup>,B1R 和 TRPV1 在伤害性感受器和/或星形胶质细胞上共定位,二者相互调节、相互作用激发 NP,而周围神经损伤还可通过建立 NMDAR/AC1/TRPV1 信号通路驱动 NP<sup>[24]</sup>。目前,尚未研制出治疗 NP 的有效药物,在坐骨神经慢性压迫损伤模型(chronic constriction injury of the sciatic nerve, CCI)诱导的神经痛小鼠模型中发现,抑制 TRPV1 的基因表达可以缓解小鼠的神经性疼痛<sup>[25]</sup>。另有研究报道,天然分子如辣椒素、胡椒碱、丁香酚、肉桂醛和一些半合成类似物可以激活 TRPV1 通道,调节周围和中枢水平的疼痛回路<sup>[26]</sup>,或可作为治疗 NP 的一种新型药物。

总而言之,TRPV1 能够介导痛觉敏化,包括炎性痛和神经病理性痛,然而 TRPV1 不仅仅能致痛,亦具有镇痛效应,临床上 TRPV1 激动剂或拮抗剂对神经痛、骨关节痛,类风湿关节炎性痛均可发挥疗效<sup>[27]</sup>。TRPV1 镇痛机制可能如下:(1)TRPV1 激动剂辣椒素的使用引发脊髓背角中神经元和轴突末端的丢

失及 DRG 和无髓鞘轴突的变性,导致伤害性神经末梢的消融和长期功能丧失<sup>[28-29]</sup>; (2) TRPV1 的激活介导大量  $Ca^{2+}$  的流入,钙蛋白酶活化诱导细胞骨架降解<sup>[30]</sup>; (3) 辣椒素反复激活 TRPV1,诱导电压依赖性钠通道、电压依赖性钙通道大量流入,随后大量失活而使疼痛传导路径发生障碍<sup>[31]</sup>。

### 3 TRPV1 参与艾灸镇痛

#### 3.1 艾叶自身活性成分可作为镇痛物质及 TRPV1 激活剂

艾叶是一种气味芳香、性味辛温的菊科蒿属多年生草本植物,以湖北蕲州地区出产的效用最佳,人称“蕲艾”,其有效成分主要为挥发油、黄酮素、苯丙素类等,具有抗炎镇痛、理气平喘、镇咳等多种药理作用<sup>[32]</sup>。在其非挥发性成分中,黄酮类和苯丙素类化合物的含量较高且易于检测,黄酮类化合物可以阻断巨噬细胞合成致炎因子的途径以发挥抗炎镇痛功效<sup>[33]</sup>。在艾叶的有效挥发性化学成分中,1,8-桉叶素可以活化热敏通道 TRPV1、TRPA1 和 TRPM8,樟脑、丁香酚是 TRPV1、TRPA1 和 TRPV3 的激活剂<sup>[34]</sup>。采用全细胞膜片钳技术测量艾叶醇提物对细胞跨膜电流的影响,发现艾叶醇提物能够激活 TRPV1 热敏通道,这说明生艾叶温经散寒、调经止痛的功效极有可能与其含有活化 TRPV1 成分有关<sup>[35]</sup>。艾叶水提物及其挥发油有抗炎止痛的功效,可以明显提高疼痛的耐受度<sup>[36]</sup>。此外,艾灸还可以通过促进脑内  $\beta$ -内啡肽的表达而抑制中枢神经系统对疼痛的敏感性<sup>[37]</sup>。

#### 3.2 艾灸的温热刺激可调节 TRPV1 离子通道抑制疼痛

《灵枢·刺节真邪》云:“火气已通,血脉乃行。”艾灸发挥“刺激在外,调节在内”的功效依赖其温热刺激,温热刺激是艾灸取效的关键因素之一<sup>[38]</sup>。清代吴谦在《医宗金鉴·刺灸心法要诀》中提出:“凡灸诸病,必火足气到,始能求愈。”艾叶被点燃后,这种超过 43 °C 的“热灸”伤害性热刺激可激活皮肤 TRPV1 感受器,增强局部热休克蛋白(heat shock protein, HSP)的表达<sup>[39]</sup>,HSP 与多肽结合作为免疫原诱导机体产生免疫应答,促进免疫反应及内源性镇痛物质如  $\mu$  阿片受体等的表达<sup>[40]</sup>,并能清除氧自由基而发挥神经保护、抗炎镇痛的作用<sup>[41]</sup>。而在灸温为 43 °C 的情况下,不同的艾灸方法的镇痛机制可能会存在差异<sup>[42-43]</sup>。温和灸导致 TRPV1 受体脱敏和穴位耐受,隔姜灸和激光灸为穴位区域提供动态和重复的热刺激,并可能通过诱导穴位致敏以优化其疗效<sup>[44]</sup>。类似

于针刺的“得气”和“针感”,艾灸发挥疗效亦需要“灸感”,而灸温是获得“灸感”的重要因素<sup>[45]</sup>。灸温研究指出,38~42 °C 艾灸组不能减轻大鼠高敏性,而大于 43 °C 的温和灸治疗效果明显,这说明灸温以大于 43 °C 为宜。亦有报道证实此结论<sup>[46-47]</sup>,灸温在 45、46 °C 时疗效相对于 38 °C 效果更优,其镇痛机制差异可能为 45、46 °C 可通过激活 TRPV1 有效降低血清中促炎因子或提高抗炎因子表达,而 38 °C 仅能引起皮肤表面的温热感觉,未能达到激活 TRPV1 的温度阈值。

#### 3.3 艾灸可通过“腧穴热敏化”使 TRPV1 脱敏镇痛

名老中医陈日新<sup>[48-49]</sup>提出,人体腧穴存在敏化态与静息态两种功能,人体在疾病状态下会使相应的腧穴出现敏化,而热敏化腧穴在艾灸热刺激下极易激发炎性感传,产生透热、扩热、传热、局部不(微)热远部热、表面不(微)热深部热、非热觉(酸、胀、压、重、痛、麻、冷等)6 种特殊灸感现象乃至气至病所,亦是“艾灸得气”的典型表现,从而进一步提出“灸之要,气至而有效”的中医思想。朱兵主编的《系统针灸学》中提出:导致腧穴敏化的物质基础是在伤害性刺激作用下局部微理化环境发生变化而形成的“穴位敏化池”,包括 TRPV1、5-HT、组胺(histamine, HA)、CGRP、SP 等生物活性物质,这些生物活性物质可高度聚集于组织损伤部位,而热痛感受器 TRPV1 在此充当启动级联反应的触发器<sup>[50-51]</sup>。腧穴热敏化状态下,温热刺激激活 TRPV1 感受器,引起动作电位并释放 SP 和 CGRP,敏化穴位皮肤中的肥大细胞被 SP 和 CGRP 激活诱导其发生聚集和脱颗粒,释放致痛及过敏物质 HA 和 5-HT,形成局部组织疼痛<sup>[52]</sup>。而“腧穴热敏化”的本质与中医学“以痛为输”思想不谋而合,此时的热敏化腧穴正是疾病的反应点和施灸的作用点<sup>[53]</sup>。当艾灸长时间作用于热敏化腧穴时,其持续不间断反复刺激 TRPV1 痛觉感受器,会造成 TRPV1 感受器对后续艾灸温热刺激的敏感性暂时丧失,细胞内大量的  $Ca^{2+}$  流入促使钙蛋白酶活化而诱导细胞骨架降解,致使轴突末端的消融而出现 TRPV1 脱敏,降低 TRPV1 痛阈值和对疼痛的敏感性而镇痛。

### 4 总结与展望

TRPV1 是一种与炎症和疼痛密切相关的离子通道,能介导炎性痛敏和神经病理性痛敏反应而致痛,然而其自身亦具有镇痛效应。TRPV1 可作为治疗疼痛的前瞻性靶点,其发挥镇痛作用可通过两种

途径,使用 TRPV1 拮抗剂阻断其通道活性,或应用 TRPV1 激动剂使其达到最大阈值导致受体脱敏。而从 TRPV1 角度出发,寻找 TRPV1 离子通道的抑制剂或拮抗剂已成为近几年镇痛药物的研发热点,但由于 TRPV1 分子结构复杂性较高、患者自身的个体差异等原因,使得 TRPV1 的药物研发仍停留在试验阶段。研究报道,艾叶醇提取物能够作为 TRPV1 的活化剂,且其有效成分中含有多种镇痛物质。艾叶被充分点燃的情况下,其发挥镇痛作用可通过以下途径:(1)艾灸可通过抑制 TRPV1 的表达,改善痛觉过敏而发挥镇痛作用;(2)艾灸的温热刺激可激活 TRPV1,增强局部 HSP 的表达,诱导机体产生免疫应答及促进内源性镇痛物质的释放而抑制疼痛;(3)艾灸长时间作用于热敏化腧穴,反复刺激 TRPV1 痛觉感受器,造成神经轴突末端的消融使 TRPV1 脱敏镇痛。但目前基于 TRPV1 的艾灸镇痛机制的研究尚处于初级阶段,且艾灸镇痛的其他相关靶点研究较少,未来需结合相关理论进一步探索。另外,其“外治”达到镇痛的“内应”中枢响应机制仍未明确,未来可应用电生理、膜片钳、多模态 MRI 等技术观察局部炎性微环境、脊髓背角信号转导、脑内功能响应等进行外周-中枢镇痛机制研究,为中医“外治内应”“整体施治”理论内涵提供现代依据,为促进中医药现代化发展进程提供有力支持。

## 参考文献

- [1] LINDSAY C D, TIMPERLEY C M. TRPA1 and issues relating to animal model selection for extrapolating toxicity data to humans[J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2020, 39(1): 14–36.
- [2] SI H X, WANG C L, JIN Y R, et al. Prevalence, factors, and health impacts of chronic pain among community-dwelling older adults in China[J]. *Pain Management Nursing*, 2019, 20(4): 365–372.
- [3] ZHENG Y J, ZHANG T J, YANG X Q, et al. A survey of chronic pain in China[J]. *The Libyan Journal of Medicine*, 2020, 15(1): 1730550.
- [4] QIU Y D, LI H, YANG Z Y, et al. The prevalence and economic burden of pain on middle-aged and elderly Chinese people: Results from the China health and retirement longitudinal study[J]. *BMC Health Services Research*, 2020, 20(1): 600.
- [5] KARSDAL M A, MICHAELIS M, LADEL C, et al. Disease-modifying treatments for osteoarthritis (DMOADs) of the knee and hip: Lessons learned from failures and opportunities for the future[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2016, 24(12): 2013–2021.
- [6] MEENTS J E, CIOTU C I, FISCHER M J M. TRPA1: A molecular view[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2019, 121(2): 427–443.
- [7] BOURINET E, ALTIER C, HILDEBRAND M E, et al. Calcium-permeable ion channels in pain signaling[J]. *Physiological Reviews*, 2014, 94(1): 81–140.
- [8] COLLOCA L, LUDMAN T, BOUHASSIRA D, et al. Neuropathic pain[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2017, 3: 17002.
- [9] 陈昌茂.慢性痛与情绪障碍形成的皮层细胞机制[D].合肥:中国科学技术大学,2021.
- [10] LAWRENCE G W, ZURAWSKI T H, DONG X Z, et al. Population coding of capsaicin concentration by sensory neurons revealed using  $Ca^{2+}$  imaging of dorsal root Ganglia explants from adult pirt-GCaMP3 mouse[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2021, 55(4): 428–448.
- [11] 储小飞,薛宸,郭政. TRPV1 在周围神经系统及器官功能调节中的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(23): 4734–4738.
- [12] 汪丹,申文.瞬时受体电位香草酸亚型 1 与疼痛[J]. *徐州医科大学学报*, 2019, 39(4): 310–312.
- [13] ZERGANE M, KUEBLER W M, MICHALICK L. Heteromeric TRP channels in lung inflammation[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1654.
- [14] SIMMONS S, ERFINANDA L, BARTZ C, et al. Novel mechanisms regulating endothelial barrier function in the pulmonary microcirculation[J]. *The Journal of Physiology*, 2019, 597(4): 997–1021.
- [15] LIU Y T, LIU W, WANG X Q, et al. Dexmedetomidine relieves acute inflammatory visceral pain in rats through the ERK pathway, toll-like receptor signaling, and TRPV1 channel[J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2018, 66(2): 279–290.
- [16] PURKEY A M, DELL'ACQUA M L. Phosphorylation-dependent regulation of  $Ca^{2+}$ -permeable AMPA receptors during hippocampal synaptic plasticity[J]. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 2020, 12: 8.
- [17] LEE J, SALOMAN J L, WEILAND G, et al. Functional interactions between NMDA receptors and TRPV1 in trigeminal sensory neurons mediate mechanical hyperalgesia in the rat masseter muscle[J]. *Pain*, 2012, 153(7): 1514–1524.
- [18] KANG S Y, SEO S Y, BANG S K, et al. Inhibition of spinal TRPV1 reduces NMDA receptor 2B phosphorylation and produces anti-nociceptive effects in mice with inflammatory pain[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(20): 11177.
- [19] SILVA R O, BINGANA R D, SALES T M A L, et al. Role of TRPV1 receptor in inflammation and impairment of esophageal mucosal integrity in a murine model of nonerosive reflux disease[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018: e13340.
- [20] BUJAK J K, KOSMALA D, SZOPA I M, et al. Inflammation, cancer and immunity—implication of TRPV1 channel[J]. *Frontiers in Oncology*, 2019, 9: 1087.
- [21] FINNERUP N B, HAROUTOUNIAN S, KAMERMAN P, et al. Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice[J]. *Pain*, 2016, 157(8): 1599–1606.
- [22] LEO M, SCHMITT L I, ERKEL M, et al. Cisplatin-induced neuropathic pain is mediated by upregulation of N-type voltage-gated calcium channels in dorsal root ganglion neurons[J]. *Experimental Neurology*, 2017, 288: 62–74.

- [23] HUANG W X, YU F, SANCHEZ R M, et al. TRPV1 promotes repetitive febrile seizures by pro-inflammatory cytokines in immature brain[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2015, 48: 68–77.
- [24] FU W S, WESSEL C R, TAYLOR B K. Neuropeptide Y tonically inhibits an NMDAR $\alpha$ 1 $\beta$ TRPA1/TRPV1 mechanism of the affective dimension of chronic neuropathic pain[J]. *Neuropeptides*. 2020, 80: 102024.
- [25] GUO S H, LIN J P, HUANG L E, et al. Silencing of spinal TRPV1 attenuates neuropathic pain in rats by inhibiting CAMKII expression and ERK2 phosphorylation[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9: 2769.
- [26] WANG J, ZHOU F, ZHANG S S, et al. Participation of transient receptor potential vanilloid 1 in the analgesic effect of duloxetine for paclitaxel induced peripheral neuropathic pain[J]. *Neuroscience Letters*, 2022, 773: 136512.
- [27] BRAUCKE A F G V, FREDERIKSEN N L, BERG L C, et al. Identification and quantification of transient receptor potential vanilloid 1(TRPV1) in equine articular tissue[J]. *Animals: an Open Access Journal from MDPI*, 2020, 10(3): 506.
- [28] KING T, QU C L, OKUN A, et al. Contribution of afferent pathways to nerve injury-induced spontaneous pain and evoked hyper-sensitivity[J]. *Pain*, 2011, 152(9): 1997–2005.
- [29] ZHAI K, LISKOVA A, KUBATKA P, et al. Calcium entry through TRPV1: A potential target for the regulation of proliferation and apoptosis in cancerous and healthy cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(11): 4177.
- [30] WANG S, BIAN C, YANG J L, et al. Ablation of TRPV1 $^{+}$  afferent terminals by capsaicin mediates long-lasting analgesia for trigeminal neuropathic pain[J]. *Eneuro*, 2020, 7(3).
- [31] BORBIRO I, BADHEKA D, ROHACS T. Activation of TRPV1 channels inhibits mechanosensitive Piezo channel activity by depleting membrane phosphoinositides[J]. *Science Signaling*, 2015, 8(363): ra15.
- [32] 魏嘉宝.新型艾叶热灸贴膏的工艺制备及质量控制的初步研究[D]. 广州:广东药科大学,2020.
- [33] 兰晓燕,张元,朱龙波,等.艾叶化学成分、药理作用及质量研究进展[J].*中国中药杂志*,2020,45(17):4017–4030.
- [34] JIANG C Y, WANG C, XU N X, et al. 1, 8- and 1, 4-cineole enhance spontaneous excitatory transmission by activating different types of transient receptor potential channels in the rat spinal substantia gelatinosa[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2016, 136(4): 764–777.
- [35] 郭蓉,刘珍洪,汪文来,等.艾叶醇提物对热敏通道 TRPV1 的影响[J].*中国中医基础医学杂志*,2019,25(3):314–316,398.
- [36] 李东,刘绍鹏.艾草生物活性成分及产品开发研究概况[J].*农业与技术*,2020,40(22):44–46.
- [37] 王媛,符文彬.针灸对关节炎大鼠炎症因子影响及抗炎镇痛机制分析[J].*四川中医*,2018,36(5):66–68.
- [38] 徐森磊,张宏如,顾一焯.艾灸温热刺激对血流量的增加作用及其相关机制探讨[J].*针刺研究*,2018,43(11):738–743.
- [39] GUO Z S, LIU Z Q, BARTLETT D L. Oncolytic immunotherapy: Dying the right way is a key to eliciting potent antitumor immunity[J]. *Frontiers in Oncology*, 2014, 4: 74.
- [40] 田园,马良宵,于文颜,等.不同刺灸法对痛经大鼠子宫收缩程度与微循环的影响及其机制探讨[J].*针刺研究*,2022,47(3):196–202.
- [41] WANG X X, CHEN M J, ZHOU J, et al. HSP27, 70 and 90, anti-apoptotic proteins, in clinical cancer therapy(Review)[J]. *International Journal of Oncology*, 2014, 45(1): 18–30.
- [42] TAN H J, TUMILTY S, CHAPPLE C, et al. Understanding acupoint sensitization: A narrative review on phenomena, potential mechanism, and clinical application[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 2019: 6064358.
- [43] 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.
- [44] SUN C, YANG X F, XIE S R, et al. A comparison study of the effect on IBS-D rats among ginger-partitioned moxibustion, mild moxibustion, and laser moxibustion[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 2021: 4296216.
- [45] 林琳,程珂,沈雪勇.不同材质针灸针温灸温度时间曲线分析[J].*中国针灸*,2019,39(12):1301–1307.
- [46] 李梅,于建娟,王耀帅.不同灸温的调脂控炎效应及与瞬时受体电位通道香草酸亚型 1 的关系研究[J].*现代实用医学*,2021,33(1): 9–11,16,2.
- [47] 王茜.不同灸温对高脂血症模型小鼠调脂效应及 CGRP/ET-1 表达的影响[D].南京:南京中医药大学,2018.
- [48] 谢丁一,陈日新.《内经》穴法的传承与创新:腧穴敏化论的诞生[J].*江西中医药*,2016,47(3):13–16.
- [49] 陈日新,康明非,陈明人.岐伯归来:论腧穴“敏化状态说”[J].*中国针灸*,2011,31(2):134–138.
- [50] HE W, WANG X Y, SHI H, et al. Cutaneous neurogenic inflammation in the sensitized acupoints induced by gastric mucosal injury in rats[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 17(1): 141.
- [51] 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.
- [52] HE W, WANG X Y, SHI H, et al. Cutaneous neurogenic inflammation in the sensitized acupoints induced by gastric mucosal injury in rats[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 17(1): 141.
- [53] XU B, HAN X. Discussion on primordial and sensitized states of acupuncture points[J]. *Acupuncture Research*, 2018, 43(5): 273–276.