

电针“足三里”调控NMDAR介导突触可塑性缓解功能性消化不良大鼠内脏高敏感的作用机制

栾琦丹¹, 董佳梓¹, 刘继东¹, 王杰^{1,2}, 胡哲³, 王天朗¹, 陈天勤¹, 王蕊¹, 王树东^{3*}

(1. 辽宁中医药大学针灸推拿学院, 沈阳 110847; 2. 辽宁省针灸养生康复重点实验室, 沈阳 110847; 3. 辽宁中医药大学养生康复学院, 沈阳 110847)

摘要: **目的** 基于N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)介导突触可塑性缓解功能性消化不良(FD)内脏高敏感的机制, 探究电针“足三里”对FD的干预作用。**方法** 选用SPF级10 d龄幼年雄性SD大鼠, 随机分为正常组、模型组、足三里组和伊托必利组, 每组12只。采用碘乙酰胺联合夹鼠尾法制备FD大鼠模型, 足三里组予电针双侧“足三里”穴, 每日1次, 连续14 d; 伊托必利组灌胃 $1.56 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的伊托必利溶液, 每日1次, 连续14 d。采用胃内球囊容积与压力比($\text{mL} \cdot \text{mmHg}^{-1}$)的变化、腹部撤退反射(AWR)评分作为大鼠内脏高敏感评价指标; 透射电镜观察大鼠 $T_{10}\text{-L}_1$ 脊髓突触超微结构; 通过RT-qPCR和Western blot法检测大鼠 $T_{10}\text{-L}_1$ 脊髓NR2B、ERK、CREB及c-fos的mRNA及蛋白表达。**结果** 与正常组比较, 模型组大鼠胃内球囊压力在50、60、70 mmHg时, 胃内球囊容积与压力比降低($P < 0.01$); 胃内球囊压力在40、50、60、70 mmHg时, AWR评分升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。模型组大鼠 $T_{10}\text{-L}_1$ 脊髓突触小体损伤严重, 突触小泡少量聚集、大多崩解, 突触前膜不连续, 致密区蛋白稀疏, 突触后膜致密区不连续、厚薄不均, 突触间隙偶联, 突触前膜与后膜融合。模型组大鼠 $T_{10}\text{-L}_1$ 脊髓NR2B、ERK、CREB、c-fos的mRNA及NR2B、p-ERK、p-CREB蛋白表达水平显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较, 足三里组胃内球囊压力在50、60、70 mmHg时, 胃内球囊容积与压力比升高($P < 0.05$)、AWR评分降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。足三里组突触小体损伤较轻, 突触小泡聚集分布, 突触前膜连续, 致密区蛋白稀疏, 突触后膜致密区厚薄均匀、连续, 突触间隙未见偶联、间隙尚可。足三里组大鼠脊髓NR2B、ERK、CREB、c-fos的mRNA及NR2B、p-ERK、p-CREB蛋白表达水平显著降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。**结论** 电针“足三里”可能通过调控FD大鼠NMDAR介导的突触可塑性, 调控ERK、CREB等蛋白表达, 改善大鼠内脏高敏感。

关键词: 功能性消化不良; 内脏高敏感; 足三里; 突触可塑性; N-甲基-D-天冬氨酸受体

中图分类号: R256

文献标志码: A

文章编号: 2095-6258(2026)09-1081-07

Mechanism of action of electroacupuncture at "Zusanli" in alleviating visceral hypersensitivity in rats with functional dyspepsia by regulating NMDA receptor-mediated synaptic plasticity

LUAN Qidan¹, DONG Jiazi¹, LIU Jidong¹, WANG Jie^{1,2}, HU Zhe³, WANG Tianlang¹, CHEN Tianqin¹, WANG Rui¹, WANG Shudong^{3*}

(1. College of Acupuncture and Moxibustion, Liaoning University of Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 2. Liaoning Provincial Key Laboratory of Acupuncture, Moxibustion, Health Preservation and Rehabilitation, Shenyang 110847, China; 3. College of Health Preservation and Rehabilitation, Liaoning University of Chinese Medicine, Shenyang 110847, China)

基金项目: 辽宁省科学技术计划项目(2024JH2/102500047); 辽宁省教育厅2023年度高等学校基本科研项目(JYTMS20231816); 辽宁省教育厅高等学校基本科研项目(面上项目)(LJKZ0886)

作者简介: 栾琦丹(2002—), 女, 硕士研究生, 主要从事针灸防治消化系统疾病机理方面研究

***通信作者:** 王树东, 男, 教授, 硕士研究生导师, 电子信箱-869385191@qq.com

Abstract: Objective To explore the intervention effect of electroacupuncture at "Zusanli" (ST36) on functional dyspepsia (FD) based on the mechanism of N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) -mediated synaptic plasticity alleviating visceral hypersensitivity in FD. **Methods** SPF-grade 10-day-old juvenile male SD rats were selected and randomly divided into the normal group, the model group, the Zusanli group, and the itopride group, with 12 rats in each group. The FD rat model was established using iodoacetamide combined with tail-clamping method. The Zusanli group received electroacupuncture at bilateral ST36 once daily for 14 consecutive days, while the itopride group was administered an intragastric solution of itopride ($1.56 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) once daily for 14 consecutive days. The changes in intragastric balloon volume/pressure ($\text{mL} \cdot \text{mmHg}^{-1}$) and abdominal withdrawal reflex (AWR) scores were used as evaluation indicators for visceral hypersensitivity in rats. Transmission electron microscopy was employed to observe synaptic ultrastructure in the $T_{10}\text{-L}_1$ spinal cord of rats; RT-qPCR and Western blot were used to detect the expression of NR2B, ERK, CREB, and c-fos mRNA and protein in the $T_{10}\text{-L}_1$ spinal cord of rats. **Results** Compared with the normal group, the model group exhibited reduced intragastric balloon volume/pressure when the intragastric balloon pressure was at 50, 60, and 70 mmHg ($P < 0.01$), and increased AWR scores when the intragastric balloon pressure was at 40, 50, 60, and 70 mmHg ($P < 0.05$, $P < 0.01$). In the model group, severe damage was observed in the $T_{10}\text{-L}_1$ spinal cord synapses, with minor aggregation and mostly disintegration of synaptic vesicles, discontinuity of the presynaptic membrane, sparse dense zone proteins, discontinuity and uneven thickness of the postsynaptic membrane dense zone, occasional synaptic gap coupling, and fusion of presynaptic and postsynaptic membranes. The mRNA expression levels of NR2B, ERK, CREB, and c-fos in the $T_{10}\text{-L}_1$ spinal cord, as well as the protein expression levels of NR2B, p-ERK, and p-CREB were significantly elevated in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, the Zusanli group showed increased intragastric balloon volume/pressure when the intragastric balloon pressure was at 50, 60, and 70 mmHg ($P < 0.05$) and decreased AWR scores ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The Zusanli group exhibited milder synaptic vesicle damage, aggregated synaptic vesicle distribution, continuous presynaptic membranes, sparse dense zone proteins, uniformly thick and continuous postsynaptic membrane dense zone, and no coupling observed in the synaptic cleft with acceptable space. The mRNA expression levels of NR2B, ERK, CREB, c-fos, and the protein expression levels of NR2B, p-ERK and p-CREB in the Zusanli group were reduced ($P < 0.01$, $P < 0.05$). **Conclusion** Electroacupuncture at "Zusanli" may improve visceral hypersensitivity by regulating NMDAR-mediated synaptic plasticity in FD rats, thereby modulating the expression of related proteins such as ERK and CREB.

Keywords: functional dyspepsia; visceral hypersensitivity; Zusanli (ST36); synaptic plasticity; N-methyl-D-aspartate receptor

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是一种无器质性病变的胃肠道疾病, 常见持续或反复发作的上腹部疼痛、餐后饱胀、腹部胀气、嗝气、早饱、厌食、恶心等症状^[1]。流行病学研究^[2]显示, 全球FD患病率为8.4%。FD发病机制复杂, 内脏高敏感是主要病理生理机制之一^[3]。

突触可塑性是指突触在一定条件下形态和功能发生改变的特性, 其中, 功能可塑性指传递效能的改变^[4-5]。内脏高敏感大鼠突触可塑性改变的主要表现形式为突触长时程增强 (long-term potentiation, LTP) ^[6]。早期即刻基因 (如 c-fos) 的活化与突触可塑性改变有关, 认为 c-fos 的活化可能是FD内脏高敏感发生的内在机制^[7]。N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 是介导兴奋性递质传递的配体门控离子型通道。“足三里”穴

是足阳明胃经要穴, 大量研究^[8-9]表明, 电针“足三里”能够改善功能性消化不良症状, 且简便经济、不良反应少, 但其作用机制尚未明确。因此, 本研究基于NMDAR对FD大鼠内脏敏感性的调控作用, 探讨电针“足三里”对FD大鼠的干预机制, 为针灸临床治疗FD提供一定的实验依据。

1 实验动物与材料

1.1 实验动物与分组

SPF级10 d龄雄性SD大鼠, 体质量 (15 ± 3) g, 由辽宁长生生物技术股份有限公司提供, 实验动物生产许可证号: SCXK (辽) 2025-0002。饲养于辽宁中医药大学实验动物中心, 室温 (22 ± 1) $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 (45 ± 5) %。采用随机数字表法, 将大鼠随机分为正常组、模型组、足三里组和伊托必利组, 每组12只。本研究方案已通过辽宁中医药大学实验动物

伦理委员会审批,伦理审查编号:21000062024086。

1.2 主要试剂

异氟烷(深圳市瑞沃德生命科技有限公司,货号R510-22);碘乙酰胺(上海源叶生物,货号R21218);盐酸伊托必利片(辽宁新高制药有限公司,国药准字H20163183);BCA蛋白定量试剂盒(上海碧云天,货号P0398S);NR2B抗体、细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)抗体、磷酸化细胞外信号调节蛋白激酶(phospho-extracellular signal-regulated kinase, p-ERK)抗体、cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)抗体、磷酸化cAMP反应元件结合蛋白(phospho-cAMP response element-binding protein, p-CREB)抗体、GAPDH抗体、HRP标记山羊抗兔二抗(武汉三鹰,货号21920-1-AP、11257-1-AP、28733-1-AP、12208-1-AP、28792-1-AP、10494-1-AP、RGAR001);反转录试剂盒、实时荧光定量PCR试剂盒(日本Takara,货号RR047A、RR820A);电镜固定液(赛维尔生物,货号G1102);包埋剂(美国SPI,货号90529-77-4);钨酸(Ted Pella Inc,货号18456)。

1.3 主要仪器

华佗牌一次性无菌针灸针(0.16 mm×7 mm),CMNS6-2型电子针灸治疗仪(无锡佳健),八通道电生理记录仪(澳大利亚埃德仪器),电泳仪、转膜仪(武汉赛维尔),冷CCD凝胶成像系统(美国GE Healthcare),实时荧光定量PCR仪(上海力康),电子天平(成都泰盟),小动物麻醉机(北京众实迪创),超薄切片机(德国徕卡),钻石切片刀(瑞士Diatome),透射电子显微镜(日本Hitachi)。

2 实验方法

2.1 造模方法

采用碘乙酰胺联合夹鼠尾法制备FD大鼠模型:用含0.1%碘乙酰胺的2%蔗糖溶液对出生10 d的幼年大鼠灌胃,每次0.2 mL,每日1次,持续7 d;待大鼠至成年期(10w后)夹持大鼠尾巴(靠近远端的1/3处),每次30 min,每日1次,以大鼠暴怒、尖叫、不破皮为度,造模14 d。造模大鼠出现毛发枯燥暗黄、活跃程度减弱,反应迟钝,摄食及饮水量减少,体质量增长缓慢,情绪易怒烦躁,粪便呈黄绿色稀便,提示造模成功^[10]。

2.2 干预方法

足三里组:造模成功后,将大鼠固定于鼠架上,暴露后肢,局部皮肤用75%乙醇棉球消毒,选用0.16 mm×7 mm一次性无菌针灸针,针刺大鼠双侧后肢“足三里”穴,穴位定位参照《实验针灸学》,直刺5 mm,针柄连接电针仪,强度0.5 mA,频率10 Hz,每日1次,每次15 min,连续14 d。

伊托必利组:造模成功后,根据伊托必利成人用量150 mg·d⁻¹,依据《药理实验方法学》人与大鼠剂量换算公式:大鼠给药剂量(mg·kg⁻¹)=150 mg/60 kg×6.25,确定伊托必利的给药剂量为15.6 mg·kg⁻¹。灌胃量按照1 mL·100g⁻¹大鼠体质量计算,配制成浓度为1.56 mg·mL⁻¹的灌胃溶液。每日灌胃1次,连续干预14 d。

正常组和模型组给予相同时长的固定,但不做其他处理。

2.3 取材

每组腹部撤退反射实验结束后,用2%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉致死,取出脊髓T₁₀-L₁节段。随机选取5只大鼠,于冰盒上取新鲜脊髓组织,尽量减小牵拉、挫伤与挤压等机械损伤,3 min内取样,取样组织约1 mm³。取材前提前准备装有电镜固定液的培养皿,取出小块组织并迅速置于其中,用手术刀在固定液中将组织块修整为1 mm³。随后,将处理后的组织块转入盛有新鲜固定液的EP管中,4℃固定,以备透射电镜检测。剩余7只大鼠的组织采用4℃ 0.9%氯化钠溶液冲洗后放入冻存管,保存于-80℃冰箱,用于RT-qPCR、Western blot检测。

2.4 观察指标及检测方法

2.4.1 胃敏感性检测 以胃内球囊容量与压力比值(mL·mmHg⁻¹, 1 mmHg≈0.133 kPa)的变化以及腹部撤退反射(abdominal withdrawal reflex, AWR)评分作为评估大鼠内脏高敏感性的指标:干预结束后,大鼠禁食24 h,不禁水。异氟烷气体麻醉后,经口将连接球囊的胃管插入麻醉大鼠的胃中,大鼠苏醒后向球囊内充气,当胃内压力为10、20、30、40、50、60、70 mmHg时暂停充气,每次持续30 s,间隔3 min刺激1次,压力稳定后记录大鼠AWR评分。对扩张刺激无行为反应为0分,短暂头部运动后停止为1分,腹部肌肉收缩为2分,腹部收缩并抬离台面为3分,弓背并抬起骨盆为4分^[11]。

2.4.2 透射电镜观察大鼠 T₁₀-L₁ 脊髓突触超微结构 T₁₀-L₁ 脊髓经电镜固定液固定，PBS 冲洗 3 次；1% 锇酸室温固定 2 h，PBS 冲洗 3 次，梯度乙醇脱水，100% 丙酮脱水，渗透、包埋、聚合、切片、染色后，于透射电子显微镜下观察并采集图像，观察 T₁₀-L₁ 脊髓突触超微结构。

2.4.3 RT-qPCR 检测大鼠 T₁₀-L₁ 脊髓 NR2B、ERK、CREB、c-fos mRNA 表达 取 T₁₀-L₁ 脊髓组织，称取 100 mg 冻存组织剪碎，加入 Trizol，经匀浆、离心、沉淀后提取总 RNA；采用反转录试剂盒合成 cDNA，按试剂盒说明书开展扩增。95℃ 预变性 30 s；95℃ 变性 5 s，60℃ 退火延伸 34 s，共 40 个循环。采用 2^{-ΔΔCt} 法分析 mRNA 相对表达量，每个样品重复检测 3 次。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	引物序列 (5'→3')	产物长度/ bp
NR2B	上游 AGCTTCGTCATGCTCAACA	185
	下游 TAGAGTCGCCATCGTCCAGA	
ERK	上游 TGGGAGGGAAGATACCTGTAGA	185
	下游 CAGCCGGTAGTCCTGCTCAAT	
CREB	上游 AGACAACCAGCAGAGTGGAGATG	97
	下游 TACCTGGGCTAATGTGGCAATC	
c-fos	上游 TCCAAGCGGAGACAGATCAACT	177
	下游 TCAAGTCCAGGGAGGTCACAGA	
GAPDH	上游 CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG	138
	下游 GGTGGAAGAATGGGAGTTGCT	

2.4.4 Western blot 法检测大鼠脊髓 NR2B、ERK、p-ERK、CREB、p-CREB 蛋白表达 取 T₁₀-L₁ 脊髓组织，加入裂解缓冲液，低温离心取上清，采用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度，制胶、电泳、转膜，低温湿转。5% 脱脂奶粉溶液封闭 1 h，孵育一抗；加入稀释后的一抗（NR2B 1:2 000，ERK 1:4 000，p-ERK 1:2 000，CREB 1:7 000，p-CREB 1:4 000，GAPDH 1:20 000），4℃ 过夜，TBST 清洗 10 min×3 次，孵育二抗，显影，定量分析各蛋白条带灰度值，以目的蛋白与内参蛋白灰度值比值作为目的蛋白相对表达量。

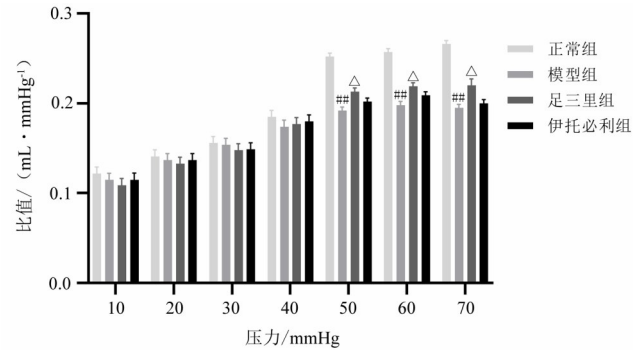
2.5 统计学方法

数据采用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，多组间比较采用单因素方差分析；方差齐时采用 LSD 检验，方差不齐采用 Tamhane's T2 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 各组内脏敏感性比较

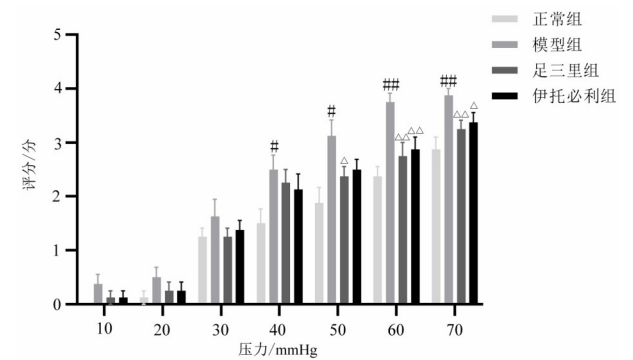
3.1.1 各组胃顺应性比较 见图 1。



注：与相同压力正常组比较，## P<0.01；与相同压力模型组比较，Δ P<0.05

图 1 各组胃顺应性比较($\bar{x} \pm s$, n = 12)

3.1.2 各组胃敏感性比较 见图 2。



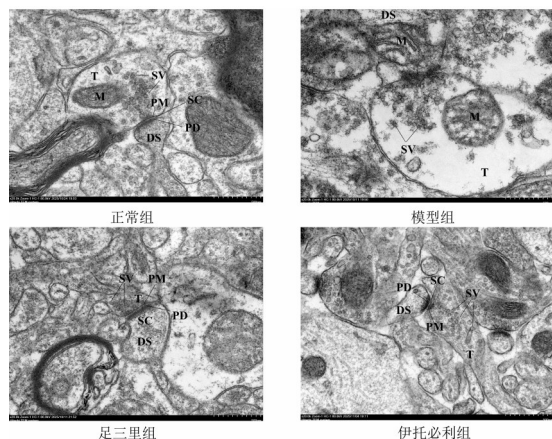
注：与相同压力正常组比较，# P<0.05，## P<0.01；与相同压力模型组比较，Δ P<0.05，Δ Δ P<0.01

图 2 各组胃敏感性比较($\bar{x} \pm s$, n = 12)

3.2 各组 T₁₀-L₁ 脊髓突触超微结构比较

透射电子显微镜结果显示，正常组突触小体结构尚可，胞质均匀，膜完整；轴突终末基质略稀疏，突触小泡局部聚集分布、轮廓清晰，突触前膜连续、致密区可见；线粒体膜完整，嵴轻度紊乱，基质均匀丰富；树突棘基质略稀疏，突触后膜致密区厚薄均匀、连续，突触间隙清晰、未见偶联。与正常组比较，模型组 T₁₀-L₁ 脊髓突触小体损伤严重，胞质大面积溶解，膜破损、不连续；轴突终末可见大面积低电子密度水肿区，突触前膜不连续；致密区蛋白稀疏，突触小泡少量聚集、大多崩解；线粒体膜不完整，基质不均，嵴减少；树突棘基质大面积溶解，膜不完整，其内线粒体膜破损，基质溶解外溢、嵴缺失；突触后膜致密区不连续、厚薄不均，突触间隙偶联，突触前、后膜融合。与模型组比较，足三里组和伊托必利组

突触小体损伤较轻,胞质溶解变淡,膜连续;轴突终末基质小区域溶解、稀疏,突触小泡聚集分布、部分崩解;突触前膜连续、致密区蛋白稀疏,树突棘基质较稀疏;突触后膜致密区厚薄均匀、连续,突触间隙清晰、间隙尚可。见图3。

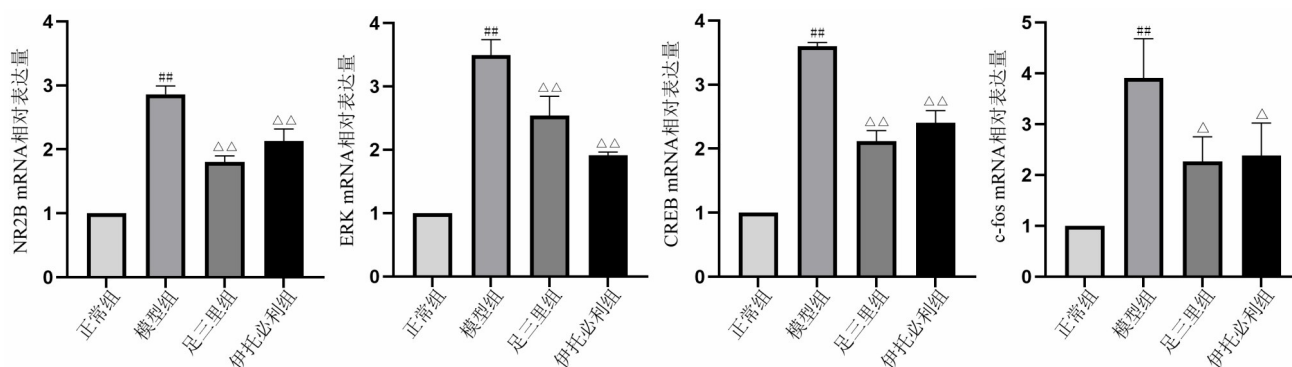


注: T. 轴突终末; SV. 突触小泡; PM. 突触前膜; M. 线粒体; DS. 树突棘; PD. 突触后膜; SC. 突触间隙

图3 各组T₁₀-L₁脊髓突触超微结构比较($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

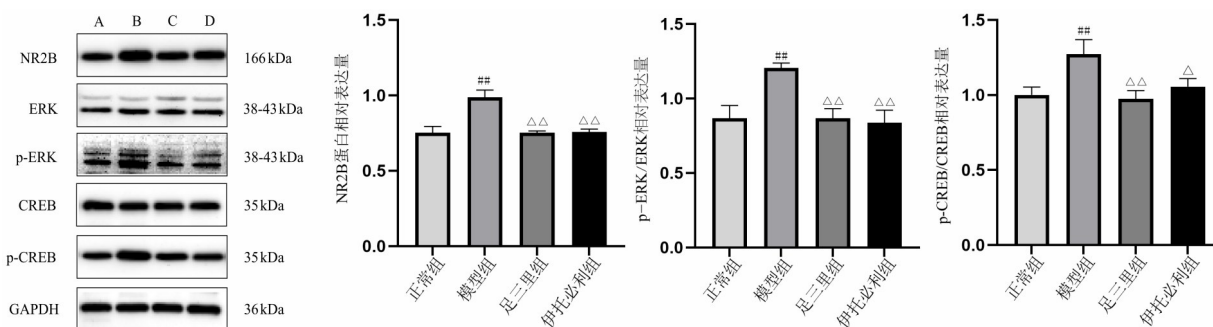
3.3 各组T₁₀-L₁脊髓NR2B、ERK、CREB及c-fos mRNA表达水平比较

见图4。



注: 与正常组比较, ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$

图4 各组T₁₀-L₁脊髓NR2B、ERK、CREB及c-fos mRNA表达比较($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)



注: A. 正常组; B. 模型组; C. 足三里组; D. 伊托必利组。与正常组比较, ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$

图5 各组T₁₀-L₁脊髓NR2B、ERK、p-ERK、CREB、P-CREB 蛋白相对表达量比较($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

3.4 各组T₁₀-L₁脊髓NR2B、ERK、p-ERK、CREB、P-CREB蛋白表达比较

见图5。

4 讨论

根据FD的临床表现,可将其归于中医学“胃痛”“痞满”“噎气”等范畴,首见于《素问·太阴阳明论篇》:“饮食不节,起居不时者,阴受之……阴受之则入五脏……入五脏则痞满闭塞。”该病常源于外邪侵袭、饮食不节、情志失调、脾胃虚弱等内外因素,病位在胃,涉及心、肝、脾三脏,病程长久。“足三里”穴为足阳明胃经之合穴、胃腑下合穴,具有健脾和胃、补益气血、通经活络之效。《针灸资生经·腹满》记载:“三里,疗腹满”,《普济方·反胃》曰:“治胃气不足,反胃,穴三里”,充分说明了凡脾胃之病,无论阴阳、寒热、虚实皆可取足三里以平衡阴阳、调节寒热、补虚泻实。研究^[10-11]表明,电针“足三里”可以降低内脏高敏感,从而治疗FD。

内脏高敏感是指内脏器官对正常或轻微刺激的敏感性增加,疼痛阈值降低,进而产生的反应增强的现象^[12]。内脏高敏感在包括FD在内的胃肠道内脏

痛中发挥着重要作用^[13]。胃肠道内脏痛的发病机制复杂,主要包括外周敏化和中枢敏化:外周敏化是指外周神经中感受器及传入神经敏感性增加,中枢敏化是指脊髓及大脑对胃肠道系统疼痛信号的调节及放大^[14]。本研究胃敏感性结果显示,模型组大鼠在较低压力下对胃扩张刺激更敏感;相同胃内压力下,FD大鼠内脏扩张敏感性更高。电针“足三里”干预后,FD大鼠在各个压力下AWR评分降低,提示电针“足三里”可降低FD大鼠内脏敏感性。

突触可塑性作为学习和记忆的基础,被认为参与形成和维持内脏和躯体慢性疼痛的中枢敏化^[15-16]。作为突触可塑性变化的生理基础,突触结构及功能变化是神经可塑性改变的直接证据。突触后致密区和突触间隙在突触的形成、结构维持及信号传导过程中起着关键作用,是评估突触可塑性的重要标志^[17]。已有研究^[18]表明,针刺可调控突触数量及结构变化,减少痛觉信息传递,最终实现有效缓解神经病理性疼痛。本研究透射电镜结果显示,相较于正常组,模型组脊髓突触小体损伤严重,突触小泡少量聚集、大多崩解,突触前膜不连续,致密区蛋白稀疏,突触后膜致密区不连续、厚薄不均,突触间隙偶联,突触前、后膜融合,这些改变会导致突触传递效率降低、神经递质扩散异常。电针“足三里”干预后,脊髓突触小体损伤变轻,突触小泡聚集分布,突触前膜连续,致密区蛋白稀疏,突触后膜致密区厚薄均匀、连续,突触间隙未见偶联、间隙尚可。说明电针“足三里”可改善脊髓背角突触的超微结构,参与FD内脏高敏感突触结构可塑性的调控。

NMDAR是离子型谷氨酸受体,在中枢神经系统的突触可塑性和疼痛信号传递中发挥重要作用,NMDAR激活是突触长时程增强的标志^[19]。有研究^[20]表明,NMDAR与胃肠道蠕动相关,并参与胃运动的调节。NMDAR过度激活导致中枢敏化,表现为疼痛阈值降低和伤害性刺激反应增强,因此认为NMDAR与内脏高敏感的形成和维持密切相关^[21]。同时,NMDAR的亚基NR2B是NMDAR发挥功能所必需的亚基,介导中枢敏化的发展,这是慢性疼痛的经典特征^[22]。突触传递中的LTP依赖于NMDAR,NMDAR激活促使离子通道打开,激活ERK蛋白,活化的ERK可诱导新树突棘形成,还会将信号转入细胞核激活CREB蛋白,促进多种突触可塑性相关

蛋白合成,最终完成突触LTP^[23-24]。LTP产生后,正反馈调节NMDAR的活性、数量和谷氨酸突触传递,维持LTP^[25],延长慢性痛信号的感知与持续时间,这可能就是内脏高敏感发生的重要机制。c-fos属于即刻早期基因,对细胞外信号刺激作出兴奋性反应^[26],在外源刺激下较早表达,其表达可作为神经元活化标志物。

NMDAR下游的ERK/CREB信号通路是维持突触可塑性的重要通路之一。本研究结果显示,与正常组比较,模型组大鼠脊髓组织NR2B、p-ERK和p-CREB蛋白表达显著升高($P<0.01$),NR2B、ERK、CREB和c-fos mRNA表达显著升高($P<0.01$)。电针“足三里”干预后,脊髓组织NR2B、p-ERK和p-CREB蛋白表达显著降低($P<0.01$),NR2B、ERK、CREB和c-fos mRNA表达水平显著降低($P<0.05$, $P<0.01$)。提示在内脏高敏感病理状态下FD大鼠NMDAR活性升高,促进下游ERK、CREB及即刻早期基因c-fos表达。电针“足三里”可能通过降低FD大鼠脊髓组织NMDAR的活性,阻碍疼痛信号的传递,从而降低内脏敏感性。

综上所述,电针“足三里”可以改善FD大鼠内脏高敏感性、修复突触结构,抑制NMDAR及其下游ERK/CREB信号通路活化,调控疼痛相关蛋白的表达,进而改善FD内脏敏感性。

参考文献:

- [1] 孙彩虹,田野,李瑞明,等.基于UPLC-Q-TOF-MS和网络药理学的连夏消痞颗粒治疗功能性消化不良的潜在药效物质基础研究[J].中国药学杂志,2022,57(1):44-51
- [2] LEE K, KWON C, YENIOVA A, et al. Global prevalence of functional dyspepsia according to Rome criteria, 1990-2020: a systematic review and meta-analysis[J]. Scientific Reports, 2024, 14(1):4172.
- [3] 韩壮,李襄,张胜华,等.功能性消化不良发病机制的研究进展[J].老年医学研究,2022,3(1):42-46.
- [4] 周加玲.应激与疏肝-舒血管抗抑郁促动力的精神病理特征及其分子机理[D].南京:南京中医药大学,2021.
- [5] PATTON M H, THOMAS K T, BAYAZITOA I T, et al. Synaptic plasticity in human thalamocortical assembloids[J]. Cell Reports, 2024, 43(8): 114503.
- [6] LIU Y, CHEN Z, LIN W, et al. Role of hippocampal circKcnk9 in visceral hypersensitivity and anxiety comorbidity of irritable bowel syndrome [J]. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2022, 16: 1010107.

- [7] KATLIN H Z, MARK L D. Synapse-to-Nucleus ERK→CREB transcriptional signaling requires Dendrite-to-Soma Ca^{2+} propagation mediated by L-Type Voltage-Gated Ca^{2+} channels[J]. *Journal of Neuroscience*, 2025, 45(4): 14.
- [8] 冯依凡,刘继东,曲怡,等.基于Keap1/Nrf2/GPX4通路介导铁死亡探讨电针调控功能性消化不良大鼠十二指肠损伤的机制[J]. *中国针灸*, 2026, 46(4): 580-588.
- [9] 王琼,张艺,邹燃,等.电针“足三里”“太冲”对功能性消化不良模型大鼠胃肠道功能及脑-肠轴的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2024, 47(4): 570-579.
- [10] 董佳梓,荣培晶,马铁明,等.电针“足三里”对功能性消化不良内脏高敏感大鼠肥大细胞/瞬时受体电位香草酸亚型1通路的影响[J]. *针刺研究*, 2022, 47(7): 6.
- [11] BAO C H, WANG C Y, LI G N, et al. Effect of mild moxibustion on intestinal microbiota and NLRP6 inflammatory signaling in rats with post-inflammatory irritable bowel syndrome [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2019, 25(32): 4696-4714.
- [12] ZHENG H, CHEN Y, LU S, et al. Mechanosensory Piezo2 regulated by gut microbiota participates in the development of visceral hypersensitivity and intestinal dysmotility [J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2497399.
- [13] BLACK C J, DROSSMAN D A, TALLEY N J, et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management [J]. *The Lancet*, 2020, 396 (10263): 1664-1674.
- [14] VERMEULEN W, DE M J, PELCKMANS P A, et al. Neuroanatomy of lower gastrointestinal pain disorders [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(4): 1005-1020.
- [15] MANSVELDER H D, VERHOOG M B, GORIOUNOVA N A. Synaptic plasticity in human cortical circuits: cellular mechanisms of learning and memory in the human brain? [J]. *Current Opinion in Neurobiology*, 2019, 54: 186-193.
- [16] 郑艺君. 基于Glu及其受体调节性亚基NR2B研究肠安II号对IBS-D内脏高敏感干预机制[D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [17] ZENG M, CHEN X, GUAN D, et al. Reconstituted post-synaptic density as a molecular platform for understanding synapse formation and plasticity [J]. *Cell*, 2018, 174(5): 1172-1187.
- [18] 高伟,李雪,刘安南,等.头穴丛刺对APP/PS1小鼠海马突触可塑性的影响[J]. *中医杂志*, 2025, 66(21): 2259-2268.
- [19] ZHANG L, WANG R, CHEN Y, et al. EphrinB2/ephB2 activation facilitates colonic synaptic potentiation and plasticity contributing to long-term visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome [J]. *Life Sciences*, 2022, 295: 120419.
- [20] CAMPOS C A, SHIINA H, SILVAS M, et al. Vagal afferent NMDA receptors modulate CCK-induced reduction of food intake through synapsin I phosphorylation in adult male rats [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(8): 2613-2625.
- [21] 武静,王慧,田维毅,等.大建中汤对肠易激综合征内脏痛大鼠中枢敏化的作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2025, 40(1): 375-380.
- [22] ZHANG H, MA S B, GAO Y J, et al. Spinal CCL2 promotes pain sensitization by rapid enhancement of NMDA-Induced currents through the ERK-GluN2B pathway in mouse lamina II neurons [J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(11): 1344-1354.
- [23] CHEN Y, WANG X, XIAO B, et al. Mechanisms and functions of Activity-Regulated Cytoskeleton-Associated protein in synaptic plasticity [J]. *Molecular Neurobiology*, 2023, 60(10): 5738-5754.
- [24] 林惠,黄红叶,伍诗烨,等.推拿对神经病理性疼痛大鼠S1脑区神经可塑性及NR2B/ERK/CREB通路的影响[J]. 2025(7): 3435-3442.
- [25] DUAN J J, JIANG B, YIN W, et al. Cell-autonomous GABAARs are essential for NMDAR-mediated synaptic transmission, LTP, and spatial memory [J]. *EMBO Reports*, 2025, 26(18): 4456-4476.
- [26] 程宏博,刘献,尚慧莹,等.酸枣仁提取物对慢性不可预知温和应激致抑郁失眠小鼠的治疗作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(7): 1817-1829.