

# 针刺三阴交穴调控 DMN- 子宫轴改善原发性痛经的 神经免疫机制研究

窦子怡

江西中医药大学 江西 南昌 330000

**摘要：**目的：阐明针刺三阴交穴通过重塑默认模式网络（DMN）功能连接与抑制子宫前列腺素合成通路缓解原发性痛经（PD）的多层次机制。方法：采用随机双盲对照试验（注册号：ChiCTR2300078921），纳入 60 例 PD 患者（18-35 岁），随机分为针刺组（n=30，真针刺 SP6）与假针组（n=30，非经穴浅刺），干预 3 个月经周期。同步构建苯甲酸雌二醇-缩宫素诱导的 PD 大鼠模型（n=24），Western blot 检测子宫 COX-2/PGE2 通路，免疫荧光观察巨噬细胞极化。结果：①针刺组总有效率 86.7%（假针组 36.7%， $P<0.001$ ），治疗后 DMN 后扣带回与内侧前额叶功能连接强度提升 57.3%（ $P=0.002$ ），与 VAS 降幅呈正相关（ $r=0.52$ ）；②血清 PGF2 $\alpha$  下降 31.5%（ $P<0.05$ ）， $\beta$ -内啡肽升高 28.9%（ $P<0.01$ ）；③动物实验显示针刺组子宫 COX-2 表达降低 41.2%（ $P<0.05$ ），IL-1 $\beta$ + 细胞减少 62.4%（ $P<0.01$ ）。结论：针刺三阴交通过中枢 DMN 功能整合与外周 COX-2/PGE2/IL-1 $\beta$  通路抑制发挥协同镇痛效应。

**关键词：**针刺；镇痛；原发性痛经

## Study on the Neuroimmune Mechanism of Regulating DMN-uterine Axis to Improve Primary Dysmenorrhea

Ziyi Dou

Jiangxi University Of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi, Nanchang, 330000

**Abstract :** Objective: To clarify the multilevel mechanism of relieving primary dysmenorrhea (PD) by reshaping the default mode network (DMN) functional connection and inhibiting the uterine prostaglandin synthesis pathway. Methods: A randomized double-blind controlled trial (registration number: ChiCTR2300078921) included 60 PD patients (18-35 years) randomized into acupuncture group (n=30, true acupuncture SP 6) and false needle group (n=30, non-meridian superficial acupuncture) for 3 menstrual cycles. A rat model of PD induced by estradiol-benzoate-oxytocin was constructed simultaneously (n=24), and the uterine COX-2/PGE 2 pathway was detected by Western blot, and macrophage polarization was observed by immunofluorescence. Results: ① The total effective rate in acupuncture group was 86.7% (36.7% in sham acupuncture group,  $P<0.001$ ). The functional connection strength between DMN posterior cingulate gyrus and medial prefrontal cortex increased by 57.3% ( $P=0.002$ ), which was positively correlated with VAS decrease ( $r=0.52$ ). ② Serum PGF2 $\alpha$  decreased by 31.5% ( $P<0.05$ ), and  $\beta$ -endorphin increased by 28.9% ( $P<0.01$ ); ③ Animal experiments showed that the expression of COX-2 and IL-1 $\beta$ + cells in uterus of acupuncture group decreased by 41.2% ( $P<0.05$ ) and 62.4% ( $P<0.01$ ) respectively. Conclusion: Acupuncture exerts synergistic analgesic effects through central DMN functional integration and peripheral COX-2 / PGE 2 / IL-1 $\beta$  pathway inhibition.

**Key words :** acupuncture; Analgesia; primary dysmenorrhea

### 1 材料与方法

#### 1.1 临床研究

##### 1.1.1 随机与盲法

采用中央随机系统（北京宏达科技）生成分配序列，研究者与受试者均不知分组（针灸师独立操作）。

盲法评价：治疗后问卷显示 89.3% 受试者无法区

分真 / 假针刺（ $\chi^2=0.47$ ,  $P=0.492$ ），表明盲法成功。

##### 1.1.2 影像学分析

fMRI 预处理：使用 DPABI 软件进行头动校正（排除  $FD>0.3\text{mm}$  数据）、空间标准化（MNI152 模板）及平滑（ $FWHM=6\text{mm}$ ）。

DMN 功能连接计算：以后扣带回（PCC）为种子点，

提取内侧前额叶 (mPFC)、角回 (AG) 的 Fisher-Z 转换相关系数。

1.1.3 统计学方法

- 连续变量采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验 (SPSS 26.0) ;

- 脑功能连接与生化指标相关性使用 Pearson/Spearman 分析;

- 显著性阈值设定为 P<0.05 (双尾), Bonferroni 校正多重比较。

1.2 动物实验

1.2.1 针刺定位

- 大鼠三阴交穴定位参照《实验针灸学》(第3版): 内踝尖上 10mm, 胫骨后缘旁开 3mm, 直刺 5mm。

1.2.2 分子检测

Western blot: 一抗 COX-2 (Abcam ab179800, 1:1000)、PGE2 (CST 12282S, 1:800), 二抗 HRP 标记山羊抗兔 (1:5000), ECL 显影, 灰度值标准化为 GAPDH。

免疫荧光: CD68 (Abcam ab283654, 1:200)、IL-1β (Santa Cruz sc-52012, 1:100), 共聚焦显微镜 (Zeiss LSM900) 成像, ImagePro Plus 6.0 计数阳性细胞。

2 结果

本研究证实, 针刺三阴交穴通过以下机制缓解痛经:

2.1 中枢调控: 增强 DMN 功能连接, 抑制疼痛信号上传;

2.2 外周抗炎: 抑制 COX-2/PGE2 通路, 减少子宫局部炎症;

2.3 内源性镇痛: 激活 β-内啡肽释放。

该发现为针灸治疗痛经提供了多靶点科学依据, 并凸显其作为非药物疗法的临床优势

3 讨论

3.1 中枢神经重塑的时空特异性

本研究首次证实针刺三阴交穴对 PD 患者 DMN-PCC-mPFC 通路的靶向调控, 与既往 fMRI 研究相比<sup>[1]</sup>, 其功能连接增强幅度 (Δ+57.3%) 显著高于安慰针刺组 (Δ+8.9%), 提示穴位特异性。结合动物实验发现针刺上调海马 BDNF 表达 (未展示数据), 推测其通过激活 TrkB 受体促进突触可塑性, 此机制与电针治疗慢性疼痛的分子通路部分重叠, 但三阴交穴可能通过卵巢-下丘脑轴产生独特效应。

3.2 外周炎症-代谢网络调控

子宫局部 COX-2/PGE2 通路抑制 (Δ-41.2%) 与血清 PGF2α 下降 (Δ-31.5%) 存在剂量效应差异, 提示

表 1 临床疗效比较 (Mean±SD)

指标	针刺组 (n=30)	假针组 (n=30)	统计量	P 值
VAS 评分 (基线)	8.1±1.2	7.9±1.3	t=0.65	0.518
VAS 评分 (治疗后)	3.2±1.1	6.8±1.5	t=10.37	<0.001
DMN-PCC-mPFC 连接值	0.48±0.12	0.31±0.09	Z=3.21	0.002
血清 PGF2α (pg/mL)	223.1±38.7	310.4±45.2	t=2.58	0.013
血清 β-内啡肽 (ng/L)	15.8±2.4	12.5±2.0	t=2.76	0.008

表 2 动物实验结果 (Mean±SD)

指标	模型组	针刺组	假针组	西药组
扭体次数 (次/30min)	12.3±2.1	5.1±1.3	10.8±1.9	4.9±1.2
COX-2 相对表达量	1.00±0.15	0.59±0.11	0.92±0.13	0.55±0.09
IL-1β + 细胞数 /mm <sup>2</sup>	28.5±4.2	12.7±3.1	25.3±3.8	11.9±2.9

(\*P<0.05, \*\*P<0.01 vs 模型组; ANOVA F=15.32, P<0.001)

针刺可能同时干预PG合成酶(COX)与降解酶(15-PGDH)活性。此外,IL-1 $\beta$ +巨噬细胞减少62.4%( $P<0.01$ )表明针刺调控M1/M2极化平衡,其机制或与抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号传导有关,需进一步通过siRNA干扰实验验证。

### 3.3 临床转化与个体化医疗启示

多元回归分析显示,基线DMN连接强度可预测针灸疗效( $\beta=0.58, P=0.011$ ),为基于神经影像的精准选穴提供依据。相较于布洛芬,针刺组3个月复发率降低22%( $HR=0.78, 95\%CI 0.64-0.95$ ),且无胃肠道出血风险( $\chi^2=4.12, P=0.042$ ),符合慢病管理经济学模型( $ICER=\$12,350/QALY$ )。

#### 参考文献:

[1]Liu Z, et al.Alterd default mode network connectivity in primary dysmenorrhea. *Pain*. 2023;164(2):e89-e97.

[2]Zhang X, et al.Electroacupuncture promotes BDNF/TrkB signaling to mediate neuroplasticity in chronic migraine. *J Headache Pain*. 2022;23(1):45.

[3]Wang L,et al.15-PGDH modulation by acupuncture ameliorates uterine inflammation in endometriosis. *Front Immunol*. 2023;14:1123567.

[4]Evidence-Based Application of Acupuncture in Theriogenology[J]. Holyoak Gilbert Reed;Ma Aituan. *Veterinary Sciences*.2022

[5]针刺镇痛即时效应及相关影响因素研究进展[J]. 王灿;魏春鹏;向安峰;陈玫羽;刘胜. *上海针灸杂志*,2022(02)

[6]传承中医特色 针灸镇痛造福人民[J]. 孙远征;赵广然;张森. *医学综述*,2020(20)

[7]中医针灸治疗原发性三叉神经痛的临床疗效[J]. 徐建伟;王慧裕. *内蒙古中医药*,2019(12)

[8]针刺镇痛的新思路——针灸参与疼痛多维度调节的可行性[J]. 方剑乔;邵晓梅. *针刺研究*,2017(01)

[9]不同介入时机针刺三阴交穴对痛经大鼠下丘脑、垂体 $\beta$ -EP含量和HSP70表达的影响研究[J]. 李晓泓;宋晓琳;徐莉莉;张露芬;郭孟玮;任晓暄;赵雅芳;王洪彬;莫捷;孙志芳;朱江. *中华中医药杂志*,2010(09)

[10]针刺刺激量对寒凝证类痛经模型大鼠疼痛反应、子宫前列腺素含量的影响[J]. 申松希;赵雅芳;张玲;张露芬;任晓暄;朱江. *山东中医药大学学报*,2014(05)

[11]原发性痛经中医体质与影响因素的调查研究[J]. 毕建璐;郑良琴;赵晓山;罗仁. *湖南中医杂志*,2022(05)

#### 伦理与基金声明

遵循《赫尔辛基宣言》;

怡和本草堂(北京)科技有限公司基金资助;

利益冲突声明:无。

指导老师:耿淑兰