

◆ 实验研究 ◆

活血散风针刺法对高血压失眠大鼠作用机制研究

廖晨扬^{1,2}, 邓梦婷^{1,2}, 杨雨云^{1,2}, 万超^{1,3}

1. 广州中医药大学深圳中西医结合临床医学院, 广东 深圳 518104

2. 深圳市中西医结合医院, 广东 深圳 518104

3. 深圳市福田区第二人民医院, 广东 深圳 518000

【摘要】目的：观察活血散风针刺法对高血压失眠大鼠的作用机制。**方法：**将40只自发性高血压大鼠（简称SHR大鼠）随机分为空白组、模型组、针刺组、西药组，每组10只。采用对氯苯丙氨酸（PCPA）构建高血压失眠大鼠模型。针刺组取穴双侧人迎、合谷、太冲，均施以平补平泻手法；西药组予佐匹克隆灌胃治疗，剂量根据人与大鼠体表面积公式计算；空白组、模型组均不予干预治疗，仅按针刺组相同方法麻醉大鼠。干预7天后，采用酶联免疫法检测下丘脑组织5-羟色胺（5-HT）、谷氨酸（Glu）、 γ -氨基丁酸（GABA）含量，采用Western Blot法检测谷氨酸脱羧酶1（GAD1）及谷氨酰胺合成酶（GS）的含量。**结果：**与空白组比较，模型组大鼠5-HT浓度下降，Glu浓度上升，GABA浓度下降，Glu/GABA比值上升，GAD1含量下降，GS蛋白含量上升，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。与模型组比较，针刺组和西药组5-HT浓度上升，Glu浓度下降，GABA浓度升高，Glu/GABA比值下降，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ），GAD1含量上升（ $P<0.05$ ），GS蛋白含量下降（ $P<0.05$ ）；与西药组比较，针刺组GAD1浓度上升，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。**结论：**针刺组与西药组均对高血压失眠大鼠有治疗效果。活血散风针刺法能够有效改善SHR失眠大鼠症状，其作用机制可能是通过提高下丘脑内5-HT浓度，调控Glu/GABA-谷氨酰胺（Gln）代谢环路：提高GAD1表达水平，促进GABA生成，降低GS蛋白表达，减少Glu再生成，下调Glu/GABA比值。

【关键词】 高血压；失眠；活血散风针刺法；Glu/GABA-Gln代谢环路；作用机制；动物实验；大鼠

【中图分类号】 R256.23 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2026) 14-0194-09

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.14.029

Study on Mechanism of Huoxue Sanfeng Acupuncture in Hypertensive Insomnia Rats

LIAO Chenyang^{1,2}, DENG Mengting^{1,2}, YANG Yuyun^{1,2}, WAN Chao^{1,3}

1. Shenzhen Clinical Medical College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Guangdong 518104, China; 2. Shenzhen Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shenzhen Guangdong 518104, China; 3. The Second People's Hospital of Futian District, Shenzhen, Shenzhen Guangdong 518000, China

Abstract: Objective: To observe the mechanism of Huoxue Sanfeng acupuncture on hypertensive insomnia rats. **Methods:** Forty SHR rats were randomly divided into the blank group, the model group, the acupuncture group, and the western medicine group, with 10 rats in each group. The hypertensive insomnia rat model was established using p-chlorophenylalanine (PCPA). In the acupuncture group, bilateral points *Renying* (ST9), *Hegu* (LI4), and

【收稿日期】 2025-06-27

【修回日期】 2026-04-28

【基金项目】 深圳市宝安区中医药发展基金会资助项目（2022kjcx-zjzl-15）；深圳市卫生健康委员会引进中医药高层次医学团队预立项项目

【作者简介】 廖晨扬（1999-），男，硕士研究生。

【通信作者】 万超（1981-），男，主任中医师，教授，硕士研究生导师。

Taichong (LR 3) were selected and treated with a uniform reinforcing and reducing method. The western medicine group received intragastric treatment with Zopiclone, with the dose calculated based on the human-to-rat body surface area ratios. No interventions were applied to either the blank or model groups, while all rats in the two groups were anesthetized similarly to those in the acupuncture group. After seven days of intervention, the levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), glutamic acid (Glu), and γ -aminobutyric acid (GABA) in the hypothalamus were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The levels of glutamate decarboxylase 1 (GAD1) and glutamine synthetase (GS) were detected by Western Blot. **Results:** Compared with the blank group, the model group showed a decrease in 5-HT and GABA concentration, an increase in Glu concentration, an increase in the Glu/GABA ratio, a decrease in GAD1 content, and an increase in GS protein content; all differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the model group, the acupuncture group and western medicine group showed an increase in 5-HT concentration, a decrease in Glu concentration, an increase in GABA concentration, and a decrease in the Glu/GABA ratio; all differences were statistically significant ($P < 0.05$). In addition, GAD1 content increased ($P < 0.05$) and GS protein content decreased ($P < 0.05$) in both treatment groups compared with the model group. Compared with the western medicine group, the acupuncture group showed an increase in GAD1 concentration, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** Both the acupuncture group and the western medicine group had therapeutic effects on hypertensive insomnia rats. Huoxue Sanfeng acupuncture can effectively improve the symptoms of SHR insomnia rats. Its mechanism may involve increasing the 5-HT concentration in the hypothalamus and regulating the Glu/GABA-Gln metabolic loop: upregulating GAD1 expression to promote GABA production, downregulating GS protein expression to reduce Glu regeneration, and thereby lowering the Glu/GABA ratio.

Keywords: Hypertension; Insomnia; Huoxue Sanfeng acupuncture; Glu/GABA-Gln metabolic loop; Mechanism; Animal experiment; Rat

高血压不仅能够触发急性心血管事件的发生,还常常作为致病因素,诱导失眠症状的出现,且睡眠时间短增加高血压发病风险^[1-5]。高血压与失眠之间存在着相互作用,对患者的身心健康构成了严重的威胁与危害。目前,对于高血压病的治疗,现代医学的降压方案主要通过各类降压药物来控制血压,这些药物在即时降压方面具有不可替代的作用,但同时也存在着不足,如影响水、电解质代谢;影响血脂、血糖代谢;有的药物长期使用还可影响性功能等副作用;降压过程中血压波动大等问题^[6]。针灸作为中医特色治疗手段,对于高血压病及失眠病疗效确切,临床操作既简便廉验,又可避免药物不良反应。

活血散风针刺法是石学敏院士基于气海理论创立的一套针对高血压病采用针刺手法降低血压的经验方法,前期开展的相关动物实验及临床研究均显示:对高血压病患者,活血散风针刺法可以迅速、稳定地降低血压,并且其降压效果持续时间较长,还能够一定程度上改善患者失眠与焦虑状态^[7-10]。研究发现,针刺选取活血散风针刺法中的某些穴位,可以改变血清 γ -氨基丁酸(GABA)含量,从而影响失眠的发生、发展^[11-12]。本实验以西药(佐匹克隆)为对照,观察运用活血散风针刺法对高血压失眠大鼠的谷氨酸(Glu)/GABA-谷氨酰胺(Gln)代谢环路是否产生影响,进而为改善高血压失眠症状发挥治疗作用,剖析活血散风针刺法治疗

高血压失眠的作用机理及可行性, 结果报道如下。

1 材料

1.1 实验动物 健康无特定病原体(SPF)级自发性高血压大鼠(简称SHR大鼠), 总计40只, 雄性, 12周龄, 体质量(300 ± 50)g, 北京维通利华实验动物技术有限公司购入, 许可证号: SCXK(京)2021-0006; 饲养于深圳灵赋拓普生物科技有限公司, 实验操作依据的许可证编号SYXK(粤)2020-0230。所有大鼠均被安置在符合SPF标准的动物房内, 室温(24 ± 2)℃, 每12 h一轮换的昼夜周期, 自由饮水进食。所有实验环节, 严格遵循中华人民共和国科学技术部2006年发布的《关于善待实验动物的指导性意见》, 确保对实验动物的处理方式符合伦理标准。

1.2 实验药物 佐匹克隆(郑州中奥新科生物技术有限公司, 2023120502), 对氯苯丙氨酸(PCPA)(MCE, HY-W012485)。

1.3 主要试剂与仪器 BP-6无创血压测量系统(成都泰盟科技有限公司), 5-羟色胺(5-HT) Elisa检测试剂盒(江苏酶免实业有限公司, MM-71127R1), Glu Elisa检测试剂盒(江苏酶免实业有限公司, MM-12707H1), GABA Elisa检测试剂盒(江苏酶免实业有限公司, MM-0441R1), GAD1 Monoclonal Antibody(Proteintech Group, 67648-1-iG), Protease Inhibitor Cocktail(Roche, 04693159001), 苯甲基磺酰氟(PMSF)(100mM)(Aspen, as1006), 磷酸化蛋白酶抑制剂(Aspen, as1008), Glutamine Synthetase Monoclonal Antibody(Proteintech Group, 66323-1-iG), RIPA总蛋白裂解液(Aspen, as1004), BCA蛋白质浓度测定试剂盒(Aspen, as1086), ECL化学发光检测试剂盒(Aspen, as1059), 一次性无菌针灸

针(马鞍山邦德医疗器械有限公司, 乐灸牌, 20170001号, 规格: $0.12\text{ mm}\times 25\text{ mm}$), 数码相机(佳能, 505D), 酶标分析仪(Rayto, RT-6100), 台式离心机(上海安亭科学仪器厂, TGL-16C), 电泳仪(北京市六一仪器厂, DYY-6C), 转移电泳仪槽(北京市六一仪器厂, DYCZ-400D), 垂直电泳槽(北京市六一仪器厂, DYCZ-24DN), 冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司, TGL-16), 酶标仪(Diatek公司, DR-200BS), 扫描仪(CANON, LIDE110)。

2 方法

2.1 分组与造模 购入的SHR大鼠, 进行为期1周的适应性饲养, 期间每天至少进行1次细致观察并记录数据, 一旦发现任何健康状况不佳的个体, 立即将其从实验群体中剔除。确保所有参与后续实验的动物均为健康状态良好的个体。动物标识采用打耳标法, 使用耳标灭菌消毒后, 打在耳部, 以大鼠耳标和笼具双重编号标记识别。检疫结束后, 所有动物SPF级适应性饲养7天后, 将大鼠均置于安静、清醒状态下进行尾动脉收缩压测量, 以避免噪音等外界环境刺激的干扰, 使用BL-6无创血压测量系统分别测量3次, 取平均值。所有血压测定均由同一实验人员完成。测量结果显示, 所有SHR大鼠的平均收缩压均 $\geq 160\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg}\approx 0.133\text{ kPa}$), 表明符合SHR大鼠的造模标准^[13]。采用随机数字表法分为4组, 其中空白组(高血压组)10只、模型组(高血压失眠组)10只、针刺组10只、西药组(佐匹克隆组)10只。除空白组外给予一次性腹腔注射PCPA 300 mg/kg , 空白组予腹腔注射0.9%氯化钠溶液 $200\text{ }\mu\text{L}$, 腹腔注射30 h后, 除空白组外动物出现昼夜节律消失, 白天活动不停, 兴奋性增强, 饮水与进食量减少, 整体观察与

空白组有明显不同者,表明造模成功^[14-15]。

2.2 干预方案 于造模成功后次日开始实验干预治疗,每天1次,连续7天,治疗安排在上午进行。

2.2.1 针刺组 使用面罩吸入2%异氟烷气体进行麻醉,氧气流量1 L/min,观察大鼠呼吸情况及疼痛反射适当调整麻醉浓度,针刺选穴双侧人迎、合谷、太冲。大鼠针刺腧穴相应体表定位参考《实验针灸学》^[16]及人体腧穴体表定位。大鼠人迎定位:颈部三角区内,胸骨柄上缘旁开约2~3 mm处,紧贴胸骨乳突肌内侧缘,体表可触及搏动。合谷定位:前肢掌背侧,第1掌骨与第2掌骨间隙中。太冲定位:后肢足背部,第1跖骨与第2跖骨间隙近端。麻醉大鼠后固定大鼠,常规消毒后于相应腧穴进针2~3 mm,每穴均施以平补平泻手法,匀速提插,提插幅度约0.5~1 mm,提插频率约1~2次/s,手法操作30 s/穴,各针刺15 min,针刺完后取针。于每日上午接受针刺治疗,每天1次,连续7天,每鼠7次。

2.2.2 西药组 佐匹克隆片(齐鲁制药有限公司,国药准字H10980163,规格:7.5 mg/片)给药剂量根据人与大鼠体表面积公式计算:大鼠给药剂量=人给药剂量(3.75 mg/天) $\times 0.9 \times$ [人体质量(60 kg)/大鼠体质量)] $\times 1/3$ 。按照每次5 mL/kg的大鼠灌胃容积进行灌胃。选择1.2 mm $\times$ 55 mm灌胃针,按常规灌胃方法进行,灌胃针插入胃内后,药液1 min内均匀推注完毕,退出灌胃针。每天1次,连续7天,每鼠7次。

2.2.3 模型组、空白组 按针刺组相同方法麻醉大鼠,但不针刺,等待其自然复苏。

2.3 观察指标

2.3.1 动物一般观察 D3(治疗前)、D6、D9,按笼观察动物的活动性、眼睛、被毛及其它异常情况,实验过程中观察到的临床症状

均需记录在原始数据中,每笼3次;具体按实际记录。

2.3.2 动物称重 D1、D3、D6、D9时每鼠各1次共4次。

2.3.3 各组大鼠5-羟色胺(5-HT)检测 D10时,所有大鼠二氧化碳窒息法处死,摘取大鼠脑组织,分离下丘脑组织,-80℃冻存;剩余脑组织每个均分2份,均液氮速冻后-80℃冻存。下丘脑组织用于Elisa法检测5-HT含量。

2.3.4 各组大鼠Glu、GABA检测 液氮速冻的脑组织,1份匀浆后严格按照试剂盒操作指南,使用Elisa法检测Glu、GABA含量。

2.3.5 各组大鼠谷氨酸脱羧酶1(GAD1)、谷氨酰胺合成酶(GS)蛋白检测 1份用Western Blot法检测GAD1、GS蛋白含量。组织样本首先经过2~3次预冷磷酸盐(PBS)缓冲液的漂洗步骤,旨在有效清除附着于其上的血污、油脂及其它可能影响后续实验的杂质。随后,将清洗后的组织样本仔细剪切成小块,并放置于匀浆器中备用。接下来,向匀浆器中加入足量的组织蛋白提取试剂,其体积约为组织样本体积的10~20倍。在加入提取试剂前的几分钟内,需预先加入蛋白酶抑制剂,以确保其工作浓度达到推荐的1倍水平。将装有组织样本和提取试剂的匀浆器置于冰浴环境中,进行彻底的匀浆操作,以确保蛋白质的充分释放和提取。将制备好的匀浆液转移至离心管中,并进行振荡以确保混合均匀。然后将离心管置于冰浴中静置30 min,期间需使用移液器反复吹打匀浆液,以促进组织的完全裂解。之后,在4℃条件下以12 000 $\times g$ 的离心力对样本进行5 min的离心处理,离心结束后,收集上清液,此即为总蛋白溶液。使用BCA蛋白质浓度测定试剂盒测定样品蛋白浓度。下一步对样品进行制胶处理,并进行SDS-PAGE电泳。电泳过程中,

先以 80 V 的电压进行浓缩胶的电泳,待样品进入分离胶后,再将电压调整至 120 V 进行恒压电泳,直至溴酚蓝指示剂到达胶板的下沿为止。按照正负极的方向摆放转膜“三明治”结构,从正极开始,依次放置转膜海绵、3 层滤纸、PVDF 膜、凝胶、3 层滤纸和另一块转膜海绵。在摆放过程中,需特别注意除尽各层之间的气泡,以确保转膜效果。随后以 300 mA 的恒流进行转膜,转膜时间需根据目的蛋白的分子量大小进行适当调整。转膜完成后进行抗体孵育步骤,将转好的膜加入封闭液中,在室温下封闭 1 h。封闭结束后,除去封闭液,并加入用一抗稀释液稀释好的一抗,在 4 ℃ 条件下过夜孵育。次日,回收已稀释的一抗,并用 TBST 缓冲液洗涤 3 次,每次 5 min。然后,加入用二抗稀释液稀释好的二抗,在室温下孵育 30 min。孵育结束后,再次用 TBST 缓冲液在室温下的摇床上洗涤四次,每次 5 min。最后,我们滴加新鲜配制的 ECL 混合溶液(a 液与 b 液按 1:1 的比例混合)到膜的蛋白面侧,并在暗室中进行曝光处理,以获取清晰的蛋白质印迹

图像。根据不同的光强度调整曝光条件,显影约 2 min,定影。

3 统计学方法

采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,首先进行正态性检验,若数据符合正态分布特性,则各组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)方法,组间两两比较,则选用更为精细的 SNK (Student-Newman-Keuls) 检验方法进行;若不服从正态分布,则采用 Wilcoxon 秩和检验。采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 结果

4.1 各组大鼠一般状况及体质量变化 见表 1。模型组大鼠与空白组相比较,精神状态亢奋,毛色光泽度下降,易受惊,饮水与进食量减少,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与空白组相比较,模型组的体质量于 D3、D6、D9 下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组相比较,针刺组和西药组体质量,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠体质量比较($\bar{x} \pm s$)

g

分组	鼠数	空白组	模型组	针刺组	西药组
D1	10	295.0 $\pm$ 20.42	294.3 $\pm$ 15.46	298.3 $\pm$ 21.71	295.3 $\pm$ 19.23
D3	10	298.4 $\pm$ 19.59	266.1 $\pm$ 15.90 ^①	271.2 $\pm$ 18.42	268.1 $\pm$ 18.74
D6	10	304.9 $\pm$ 28.26	268.5 $\pm$ 16.61 ^①	276.0 $\pm$ 20.33	279.7 $\pm$ 37.61
D9	10	289.3 $\pm$ 23.22	271.7 $\pm$ 18.51 ^①	281.6 $\pm$ 22.01	271.4 $\pm$ 20.49

注:①与空白组比较, $P < 0.05$ 。

4.2 各组大鼠下丘脑内 5-HT 含量、Glu 含量、GABA 含量与 Glu/GABA 比值比较 见表 2。与空白组相比较,模型组大鼠的 5-HT 浓度下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组相比较,针刺组和西药组 5-HT 浓度上升,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与空白组相比较,模型组大鼠的 Glu 浓度上升,差异有统

计学意义($P < 0.05$);与模型组相比较,针刺组和西药组 Glu 浓度下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与空白组相比较,模型组大鼠的 GABA 浓度下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组相比较,针刺组和西药组 GABA 浓度上升,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与空白组相比较,模型组大鼠的 Glu/

GABA 比值上升, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与模型组相比较, 针刺组和西药组

Glu/GABA 比值下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 各组大鼠下丘脑内5-HT含量、Glu含量、GABA含量及Glu/GABA比值比较($\bar{x} \pm s$)

分组	鼠数	5-HT(mg/L)	Glu(mg/L)	GABA(mg/L)	Glu/GABA
空白组	10	4.064 1 ± 0.043 4	4.218 1 ± 0.015 5	0.825 3 ± 0.000 6	5.114 4 ± 0.038 0
模型组	10	2.609 4 ± 0.018 7 ^①	7.469 3 ± 0.078 4 ^①	0.754 8 ± 0.014 5 ^①	10.166 8 ± 0.849 0 ^①
针刺组	10	3.365 0 ± 0.092 5 ^②	5.727 9 ± 0.428 9 ^②	0.961 7 ± 0.005 0 ^②	6.033 8 ± 1.322 3 ^②
西药组	10	3.625 7 ± 0.012 5 ^②	5.641 9 ± 0.153 6 ^②	0.888 3 ± 0.001 2 ^②	6.354 6 ± 0.171 0 ^②

注: ①与空白组比较, $P < 0.05$; ②与模型组比较, $P < 0.05$ 。

4.3 各组大鼠脑组织内GAD1浓度与GS蛋白

表达水平比较 见表3, 图1。与空白组相比较, 模型组大鼠的GAD1浓度下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与模型组相比较, 针刺组和西药组GAD1浓度上升, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与西药组相比较, 针刺组大鼠的GAD1浓度上升, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与空白组相比较, 模型组大鼠的GS蛋白表达水平上升, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与模型组相比较, 针刺组和西药组GS蛋白表达水平下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 各组大鼠下丘脑组织内GAD1与GS蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	鼠数	GAD1	GS 蛋白
空白组	10	0.278 5 ± 0.038 6	0.254 5 ± 0.130 1
模型组	10	0.163 0 ± 0.013 7 ^①	0.388 5 ± 0.020 8 ^①
针刺组	10	0.417 4 ± 0.009 2 ^{②③}	0.187 5 ± 0.109 8 ^②
西药组	10	0.284 7 ± 0.226 0 ^②	0.177 7 ± 0.061 8 ^②

注: ①与空白组比较, $P < 0.05$; ②与模型组比较, $P < 0.05$; ③与西药组比较, $P < 0.05$ 。

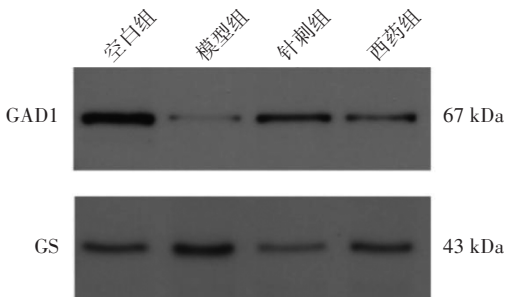


图1 干预后各组大鼠GAD1与GS蛋白的表达

5 讨论

高血压病与失眠症在临床中往往相互作用, 失眠是高血压病患者的常见主诉。失眠对血压有显著影响。临床中发现, 睡眠可分慢速眼球运动睡眠(NREM)和快速眼球运动睡眠(REM), NREM睡眠特点是交感神经活性逐渐下降, 伴随副交感神经活性占优势, 动脉压力感受器反射下降, 心率下降, 心输出量、周围血管阻力、血压下降。REM期交感神经激活导致血压和心率增加, 血压升高。慢性失眠患者, 总睡眠时间缩短, 其中REM睡眠更为明显, 从而导致血压升高^[17-18]。现代医学认为, 高血压可致大脑皮层兴奋与抑制过程失调而引起失眠。血压升高时会出现头痛、头晕、头胀、顶部紧箍感、后枕部和颈部发僵感等症状, 在这些不适影响下, 可出现夜寐不安^[19]。

高血压伴随失眠是情绪状态或心理状态不佳所引发的重要身体表现之一, 其中, 血压的高低与睡眠的质量之间存在着相互加剧、互为因果的不良循环。因此, 高血压并发失眠的情况需要给予足够重视。在血压调控策略中, 针对高血压合并失眠的患者实施综合干预措施, 特别是纳入失眠治疗, 不仅能更有效地调节血压水平, 还能纠正异常的血压波动模式, 进而优化疾病的长期转归。

本实验西药选用环吡咯酮类家族中的第三

代催眠药物——佐匹克隆，其机制基于抑制性神经递质 GABA 受体的激动作用。其主要特点有：①由于选择性拮抗 γ -氨基丁酸 A 型受体-苯二氮卓位点(GABA-BZDA)复合受体，故仅有催眠而无镇静、肌松和抗惊厥作用；②不影响健康者的正常睡眠结构，可改善患者的睡眠结构；③治疗剂量内一般不产生失眠反弹和戒断综合征^[20]。是目前临床中一线安眠药物之一，故选此药作为对照药物。

本研究采用国医大师石学敏院士创立的活血散风针刺法，取穴：人迎、合谷、太冲。其中以人迎为主穴，根据前期动物实验及临床研究表明，针刺人迎即时降压效益明确且持久稳定^[9]。人迎位于颈动脉鞘附近，鞘内有颈总动脉、颈内静脉和迷走神经，且所处位置正好相当于颈总动脉分叉处，此处有颈动脉窦和颈动脉小体，为压力感受器和化学感受器，与迷走神经一起调节心脑血管的舒缩功能和呼吸功能^[10, 21]。针刺人迎具有刺激颈部感受器的作用，使兴奋传导到延髓心血管中枢，此时兴奋迷走中枢、抑制心交感中枢来降低心率，同时抑制交感缩血管中枢使血管舒张，降低外周阻力^[22]。石学敏院士认为，高血压病的主要病机为“气海”失司，《灵枢·海论》载：“膻中者，为气之海，其输上在于柱骨之上下，前在于人迎。”可见人迎为“气海”之门户，具有调和营卫之气，使血脉通利、正常运行的功能。合谷为手阳明大肠经原穴，是大肠经原气所经过与留止的部位，阳明经多气多血，故针刺此穴能够调动全身气血，起清热、解表、理气、镇静、止痛之功^[23]。太冲为足厥阴肝经原穴、输穴，《灵枢·九针十二原》曰：“阴中之少阳，肝也，其原出于太冲。”若肝失疏泄，则致气血运行不畅，肝气郁久化火，肝火上炎，气血上逆，或素体阳亢之人，肝气化火伤

阴，风阳内动，上扰清空，发为眩晕、头痛等高血压相关病症。邪火扰动心神，神不安则夜不寐。针刺太冲具有疏肝理气、清肝泻火、平肝潜阳的功效。合谷、太冲两穴合用为四关穴，合谷为阳经上肢的穴位，偏于升发清气，太冲为阴经下肢的穴位，偏于降逆泄浊，合谷主气，太冲主血，二者合用则气机升降相因，气血相合，阴阳相宜，具有醒神开窍、调和气血、平衡阴阳之效^[24]。

前期相关研究表明，活血散风针刺法在平稳持久降压的同时能有效改善患者的失眠、焦虑状态，故改善情绪可能是针刺法不可或缺的降压机制之一^[25]。研究发现，针刺相应穴位及配合捻转手法可改变血清 GABA 含量^[11-12]，从而影响失眠的发生发展及治疗。本研究从 Glu/GABA-Gln 通路探讨该活血散风针刺法对通路中神经递质、蛋白酶的影响，从动物实验角度探讨活血散风针刺法对高血压失眠的治疗作用，并初步揭示活血散风针刺法对高血压失眠治疗的作用机制。

本研究结果显示，干预 1 周后，针刺组与西药组干预均可提升高血压失眠大鼠下丘脑组织中 5-HT 含量，针刺治疗可以有效使造模大鼠脑组织内 Glu 含量下降，GABA 浓度上升，Glu/GABA 比值降低。活血散风针刺法治疗与西药治疗均可提升 GAD1 的含量，降低 GS 蛋白的表达水平，且针刺治疗对 GAD1 含量的提升较西药更为显著。

相关研究表明，5-HT 能神经元对睡眠-觉醒周期具有调整作用，既可以促进觉醒，又是产生 NREM 睡眠的必备条件，同时还能诱发 REM 睡眠，属于抑制性神经递质。研究发现，在睡眠周期开始时，松果体会大量释放 5-HT，而 5-HT 含量的增加可以激动脑干 5-HT 受体，诱导入睡，维持 NREM 睡眠，同时对 REM 睡

眠形成抑制^[26]。Vgontzas AN等^[27]研究表明,机体脑部5-HT水平出现下降时会导致睡眠困难,而睡眠障碍可以通过脑部5-HT水平的恢复来逆转。因此,5-HT作为睡眠与觉醒调节的关键因子,常被选定为不可或缺分子生物学指标。现代研究认为,失眠与Glu/GABA-Gln代谢环路密切相关^[28]。参与该环路的关键物质主要有Glu、GABA、Gln、GAD、GS等。GABA和Glu是中枢神经系统中主要的神经递质,分别具有抑制性和兴奋性^[29-30]。作为主要的抑制因子,GABA主要分布于下丘脑中,可有效减少机体神经元和整个神经系统的兴奋性^[31]。Glu是人体非必需营养素,是重要的兴奋因子,也是GABA合成前体。在Glu/GABA-Gln代谢循环通路中,GAD扮演着将Glu催化转化为GABA的核心代谢酶角色,Glu在GAD65与GAD67催化下脱羧最终成为GABA。相关研究发现,星形胶质细胞对细胞外Glu的清除和转化具有重要的作用,GS是星形胶质细胞中的一种特异性酶类,可将兴奋性神经元释放的Glu转化为无活性的Gln,然后将Gln返回神经末梢被神经元摄取,在神经元内Gln通过谷氨酰胺酶(GLS)水解为Glu,再由GAD催化为GABA重复利用,从而维持神经元之间Glu的突触传递^[32]。研究表明,在睡眠剥夺大鼠的下丘脑中,GABA水平降低,而Glu水平和Glu/GABA比值增加^[33]。

本研究模型组GAD1下降,GS蛋白上升而出现Glu含量升高情况,原因可能是失眠状态下神经兴奋性代偿导致的神经突触释放增加,Glu释放量上升超过GS蛋白转化速率,或是由于GS蛋白上升,转化Gln增加,经GLS水解为Glu增多最终导致Glu含量上升。

综上所述,失眠的发病机制与Glu和GABA浓度变化以及Glu/GABA比值存在着紧

密关联,本研究结果表明,活血散风针刺法能够有效改善高血压失眠大鼠失眠症状,其作用机制可能是通过提高下丘脑内5-HT浓度,调控Glu/GABA-Gln代谢环路:提高GAD1表达水平,促进GABA生成,降低GS蛋白表达,减少Glu再生成,下调Glu/GABA比值,从而产生治疗效益达到缓解睡眠障碍的目的,且针刺治疗效果基本与西药治疗持平,且部分优于西药组。

[参考文献]

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会,等.中国高血压防治指南(2024年修订版)[J].中华高血压杂志(中英文),2024,32(7):603-700.
- [3] JOHNSON K A, GORDON C J, CHAPMAN J L, et al. The association of insomnia disorder characterised by objective short sleep duration with hypertension, diabetes and body mass index: a systematic review and meta-analysis[J]. Sleep Med Rev, 2021, 59: 101456.
- [4] KNUTSON K L, VAN CAUTER E, RATHOUZ P J, et al. Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study[J]. Arch Intern Med, 2009, 169(11): 1055-1061.
- [5] 朱令圆,龙荪瀚,吴玉攀,等.我国中老年人睡眠时间与高血压的关联性研究[J].中国慢性病预防与控制,2019,27(6):421-424.
- [6] 邓旭光.高血压病中西医结合临床诊治的思路与方法[J].中医杂志,2000,41(2):113-115.
- [7] 申鹏飞,卞金玲,孟志宏,等.捻转补法针刺人迎穴干预原发性高血压亚急症的效应观察[J].上海针灸杂志,2010,29(2):71-73.
- [8] 范浩,黄金,汪露,等.针刺太冲穴、人迎穴对自发性高血压大鼠降压效果比较[J].中华中医药杂志,2021,36(3):1650-1653.
- [9] 程丽秋.不同手法针刺人迎穴对高血压亚急症患者血压的影响观察[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(89):217.
- [10] 沈燕,宋文婷,樊小农,等.针刺人迎穴对自发性高血压大鼠血压、内皮素及一氧化氮的影响[J].山西中医,2015,31(2):56-59.
- [11] 郝晓敏,梁靖蓉,曾天笑,等.针刺捻转补泻手法对自发性高血压大鼠小脑gaba、glu表达的影响[J].中国中医急症,2020,29(4):584-588.

- [12] 沈攀攀, 陈月婷, 肖双凯, 等. “太冲”配“内关”针刺对自发性高血压大鼠血压及延髓头端腹外侧区天冬氨酸及谷氨酸水平的影响[J]. 针刺研究, 2017, 42(2): 102-106.
- [13] 施新猷. 现代医学实验动物学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2000: 201.
- [14] 肖成荣, 马增春, 李海静, 等. pcpa失眠大鼠模型的制作及其机制[J]. 毒理学杂志, 2007, 21(4): 326.
- [15] 周艳丽, 高希言, 王培育, 等. 针刺不同腧穴对失眠大鼠下丘脑 γ -氨基丁酸和 γ -氨基丁酸A受体的影响[J]. 针刺研究, 2012, 37(4): 302-307.
- [16] 林文注. 实验针灸学[M]. 上海: 上海中医学院出版社, 1990.
- [17] 殷子杰, 程志清, 崔小强. 高血压合并失眠理论浅析及治疗进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(3): 335-336.
- [18] LUSARDI P, ZOPPI A, PRETI P, et al. Effects of insufficient sleep on blood pressure in hypertensive patients: A 24h study[J]. *Am J Hypertens*, 1999, 12(1): 63-68.
- [19] 肖雪, 张艳. 高血压与失眠相关性研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(12): 119-120.
- [20] 失眠定义、诊断及药物治疗共识专家组. 失眠定义、诊断及药物治疗专家共识(草案)[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(2): 141-143.
- [21] 邢瀚, 张春红. 人迎穴临床研究近况[J]. 针灸临床杂志, 2010, 26(2): 70-71.
- [22] 卫彦, 孙忠人, 寇吉友, 等. 针刺人迎穴治疗高血压病120例临床观察[J]. 针灸临床杂志, 2006, 22(2): 4-5.
- [23] 黄建军, 张军. 四关穴及临床应用[J]. 针灸临床杂志, 2004, 20(9): 45-47.
- [24] 王佳宁, 侯帅, 郑申, 等. 浅谈“开四关”论治肝郁证[J]. 成都中医药大学学报, 2017, 40(4): 92-95.
- [25] 陆妍, 杜宇征, 陈爱霞, 等. “活血散风, 疏肝健脾”针刺法潜在降压机制的探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(11): 2367-2369.
- [26] 吴雪芬, 郑雪娜, 郭鑫, 等. 针刺对失眠大鼠5-HT及其受体、hpa轴相关激素影响的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 127-129.
- [27] VGONTZAS A N, ZOUMAKIS M, PAPANICOLAOU D A, et al. Chronic Insomnia Is Associated With a Shift of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor Secretion From Nighttime to Daytime[J]. *Metabolism—Clinical and Experimental*, 2002, 51(7): 887-892.
- [28] 郭晓, 郭蓉娟, 邢佳, 等. 宁心安神方调控失眠大鼠glu/gaba-gln代谢环路失衡的机制研究[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(5): 413-419.
- [29] EHLERS C L, REED T K, HENRIKSEN S J. Effects of corticotropin-releasing factor and growth hormone-releasing factor on sleep and activity in rats[J]. *Neuroendocrinology*, 1986, 42(6): 467-474.
- [30] HOLSBOER F, VON BARDELEBEN U, STEIGER A. Effects of Intravenous Corticotropin-Releasing Hormone Upon Sleep-Related Growth Hormone Surge and Sleep EEG in Man[J]. *Neuroendocrinology*, 1988, 48(1): 32-38.
- [31] GRAFE L A, EACRET D, LUZ S, et al. Orexin 2 Receptor Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (Hpa) Response to Acute and Repeated Stress[J]. *Neuroscience*, 2017, 348: 313-323.
- [32] YUDKOFF M, NISSIM I, DAIKHIN Y, et al. Brain Glutamate Metabolism: Neuronal-Astroglial Relationships[J]. *Developmental Neuroscience*, 1993, 15(3-5): 343-350.
- [33] VAN LAAKE L W, LÜSCHER T F, YOUNG M E. The Circadian Clock in Cardiovascular Regulation and Disease: Lessons From the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017[J]. *European Heart Journal*, 2018, 39(24): 2326-2329.
- [责任编辑: 刘淑婷, 蒋维超(英文)]