

能否通过外周电刺激引起中枢神经肽的释放

韩济生

(北京大学神经科学研究所,北京 100083)

[关键词] 电刺激;针刺镇痛原理;神经肽;内啡肽类

[中图分类号] R245.31 [文献标识码] A [文章编号] 1671-167X(2002)05-0408-06

神经肽在控制脑功能方面起着重要作用。例如阿片肽有镇痛作用^[1],神经肽 Y(NPY)可调节食欲^[2]等等。在某些生理和病理情况下,中枢神经肽的释放显著加速。例如严重的疼痛刺激可引起脑内阿片肽的释放,发挥止痛作用;吮吸乳头可促进下丘脑加速释放加压素和催产素,促进乳汁的分泌。据报道,下丘脑催产素神经元的基础放电水平很低,平均为每秒 1 次左右(0.1~2.6 Hz),如果有 10 只乳鼠同时吮吸乳头,则该神经元放电可增加至 16~50 Hz,并保持 2~6 s,随后即发生强劲的泌乳活动,持续 10~12 s 之久^[3]。这一事例充分说明外周刺激可影响中枢神经肽的分泌。

临床上,脑内或脊髓内施加特定电刺激可以治疗慢性痛,应用 1 年成功率高达 50%~80%^[4~7]。这种治疗作用可能有中枢神经肽参与^[8]。但由于这种疗法有一定的危险性,可能产生严重并发症,且价格昂贵,因此只适用于严重顽固病人。比较理想的办法是应用非侵入性的方法来调节中枢神经肽的释放,争取达到同样的治疗效果。问题在于这种措施是否确实有效,是否有实际应用价值。

1 离体实验的启发

将大鼠脑垂体置于培养液中,给以电场刺激,确实能引起加压素和催产素释放入培养液中。以 15~30 Hz 频率刺激的效果显著优于 2~3 Hz 刺激^[9],而簇状电刺激的效果又优于固定频率的刺激^[10]。将大鼠腰髓腹侧部制备的组织片置于培养液中,施以 20~50 Hz 的电刺激,发现每一电刺激释放的 P 物质的绝对量随刺激频率的增高而加大,而单个电刺激引起 5-羟色胺(5-HT)的释放量则保持恒定,不随频率的增加而增大^[11]。瑞典卡罗林斯卡学院的 Hokfelt^[12]总结了这些现象,提出如下假说:低频或单次电刺激不足以引起神经肽释放;欲引起神经肽的释放,需要用高频或簇状电刺激。Bondy 等^[13]进一步指出,高频刺激引起神经肽释放的机制是由于高频刺激下每个动作电位的持续时间延长,导致钙的内流增多,和单个动作电位引起的释放量增加。这一假说得到其后工作的支持。培养的大鼠腰髓腹侧部组织片接受 2 Hz 电刺激时,引起 5-HT 的释放,而不引起共存的 P 物质和速激肽 A(NKA)的释放。只有当频率增加到 20~50 Hz^[11]或 100 Hz^[14]时,P 物质和 NKA 的释放才加速。但必须指出不同的神经肽有其特定的适宜频率,例如在相似的实验条件下,只要施加 0.5 Hz 或 3 Hz 电刺激即可引起甲状腺素释放因子(TRH)的释放^[15]。

2 通过外周电刺激引起中枢阿片肽发生频率依赖性的释放

外周电刺激可以通过多种不同方式进行:一是将带有黏性的电极置于皮肤上(经皮肤电刺激皮下的神经,TENS);二是将电极插入皮肤内(侵入性电极刺激神经法,PENS);如果插针的部位是根据传统中医针灸疗法的原则而选取,则称为电针(EA)。可以认为 PENS 与 EA 的差别主要是理论上的,而不是实际操作上的。王强等^[16]在大鼠实验中曾比较了 EA(电极插入穴位)与 TENS(电极置于同一部位的皮肤表面)的镇痛效果,发现无论是镇痛强度或其作用机制(可被阿片受体拮抗剂纳洛酮阻断的程度)都没有显著差别。因此在本文中上述 3 种方法置于同等地位加以讨论。

无论用手捻针^[17]或电针^[18]都可引起中枢阿片肽的释放。进一步分析发现,只有低频(4 Hz)电针所引起的镇痛可被小剂量纳洛酮所阻断,而高频(100 Hz)引起的镇痛反应不能被纳洛酮阻断^[19],说明低频电针

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目基金(G1999054000)和国家自然科学基金资助 Supported by the Major State Basic Research Development Program of People's Republic of China(G1999054000) and the National Natural Sciences Foundation of China

是通过释放阿片肽而实现其镇痛作用。这是与 Hokfelt 的假说直接相背的,后者认为只有高频刺激才能引起神经肽释放。进一步的研究中我们改变了纳洛酮的剂量,从 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的小剂量(只能阻断 μ 型阿片受体)直到 $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (可以阻断 κ 型阿片受体),发现不论低频或高频电针镇痛都有阿片受体参与^[20]。其差别在于,高频电针镇痛是由 κ 受体介导,因此只有大剂量纳洛酮才能加以阻断^[21]。这才认识到,不仅不能把“神经肽”作为一个整体来对待,而且也不能把“阿片肽”作为一个整体来对待,不同种类的阿片肽在适宜刺激频率方面可以有不同的“爱好”。

更直接的证据来自对大鼠脊髓蛛网膜下腔进行灌流的实验,采用放射免疫法测定灌流液中神经肽的免疫活性^[22]。结果表明,2 Hz 电针刺激使灌流液中脑啡肽含量增多而强啡肽并不增多,100 Hz 电刺激则使强啡肽含量增多而脑啡肽含量并无显著改变^[22]。进一步的工作要检验这一现象是否能在人体上得到重复。我们与瑞典 Terenius 教授合作,将电针前后取得的人脑脊液以双盲法送检,结果完全证实了大鼠身上得到的结果^[23]。这一系列实验结果表明:(1) Hokfelt 在 1983 年总结的规律可能需要加以修正;(2)我们提出的假说需要用不同的方法从不同角度加以进一步验证。

为证明 2 Hz 或 100 Hz 电针引起的镇痛作用是否分别由脑啡肽或强啡肽介导,我们创建了抗体微量注射法进行实验。基本思路如下:当阿片肽分子与其抗体相结合而成为一个超大分子时,阿片肽的活性部分就很难接近阿片受体,因而失去了它的生理活性。实验证明,脊髓鞘内注射脑啡肽抗体,使 2 Hz 电针的镇痛作用下降 70% 以上;当电针频率增加时,该抗体的阻断作用逐渐减弱,到 128 Hz 时不再具有阻断作用。与此相反,鞘内注射强啡肽抗体,使 128 Hz 电针镇痛效果降低 70% 以上,而对 2 Hz 和 4 Hz 电针镇痛无阻断作用^[24]。类似的方法也成功应用于研究 δ -内啡肽在电针镇痛中的作用。将 δ -内啡肽抗体注入大鼠中脑导水管周围灰质(PAG)使 2 Hz 电针镇痛下降 88%,15 Hz 电针镇痛下降 61%,而 100 Hz 电针镇痛不受影响^[25]。

另一事例是关于如何激发内啡肽的镇痛作用。这是一种由 4 个氨基酸残基组成的小肽,被认为是 μ 型阿片受体的内源性配基^[26]。将内啡肽的抗体注入大鼠侧脑室^[27]或脊髓蛛网膜下腔^[28],可以剂量相关地阻断 2 Hz 电针镇痛,但不影响 100 Hz 电针镇痛。这一结果与上述 μ/κ 的激动剂脑啡肽和 δ -内啡肽的情况极其相似。以上结果提示,虽然总的来说高频刺激比较容易引起肽类物质释放,但这一点并不能绝对化,更不能奉为金标准,来指导动物实验或临床治疗中选用何种刺激能最有效地引起中枢特定神经肽的释放。

3 探寻外周电刺激的最佳频率以便引起中枢阿片肽的最大释放

由上可知,采用单一频率电刺激,无论是低频或高频,都不可能引起 4 种阿片肽同时而充分的释放。为达到后一目的,我们设计了两种刺激模式。第一种(A)模式是应用低频(2 Hz)和 100 Hz 交替的刺激(以 2/100 Hz 表示),两者以特定的时间段交替,结果低频刺激所引起效应(脑啡肽释放)的残留部分与高频刺激引起的效应(强啡肽释放)相互重叠,形成了“协同”作用^[29]。第二种(B)模式是在身体的不同部位施加不同频率的电刺激,例如左臂给 2 Hz 刺激,右臂给 100 Hz 刺激(以 2+100 Hz 表示),设想两种刺激同时起作用,可以引起 4 种阿片肽同时释放出来。

A 模式已经经过许多次试验^[30],证明低频或高频刺激分别持续 3 秒钟(称为疏密波或 DD 波,或 2/100 Hz)确能引起脑啡肽和强啡肽同时释放,其镇痛效果显著强于单一频率电刺激引起的镇痛效果。就 B 模式而论,预计可能出现两种情况。一种情况(B1)是:脑可以区分 2 Hz 与 100 Hz 两种刺激,分别引起两种传出系统(脑啡肽、强啡肽)同时发挥作用。第二种情况(B2)是:来自左侧(2 Hz)和右侧(100 Hz)的电信号在脑干网状结构中混合在一起,成为 102 Hz,其结果与 100 Hz 的没有显著差别。实验结果似乎支持 B2 的设想^[32]:(1)无论是 2/100 Hz 或 2+100 Hz 刺激都可引起强啡肽的释放(脑脊液灌流液中强啡肽含量显著升高);而对脑啡肽而言,只有 2/100 Hz 刺激可引起脑啡肽释放,2+100 Hz 则不能。(2)脊髓鞘内注射 κ 受体拮抗剂 norBNI 可以阻断 2/100 Hz 或 2+100 Hz 的镇痛效果,而 μ 受体拮抗剂 CTOP 只能阻断 2/100 Hz,而不能阻断 2+100 Hz 的镇痛作用。总结起来,2/100 Hz 刺激可以激活 μ/κ 和阿片系统,产生协同镇痛作用,而 2+100 Hz 刺激只能激活 μ 阿片系统。应用抗体微量注射法所得实验结果,也支持上述结论。行为实验结果也证明,2/100 Hz 的镇痛效果显著高于 2+100 Hz 的效果^[31]。

应该指出,关于脊髓中的强啡肽究竟是否有镇痛作用长期以来曾有争议。但最近发表的一篇论文,应用分子生物学方法去除了对强啡肽基因的抑制因子,使内源性强啡肽表达显著增强,其结果是急性痛或慢性痛

均显著降低^[32],再次证明内源性啡肽具有明确的镇痛作用。以往认为啡肽有运动抑制(麻痹)作用的报告,这大多是由于外源注射啡肽过量而造成的毒性作用。

4 动物实验结果的临床验证

动物实验所得结果必须在临床上进行检验。美国德克萨斯州西南大学医学院附属医院麻醉科 P. White 教授及其同事进行了一系列的临床观察,在各种不同的临床条件下检验疏密波的作用是否确实强于单一频率的刺激效果。首先是观察应用病人自控方法(PCA)注射吗啡,降低手术后痛所需的吗啡用量。单独应用 2 Hz 经皮刺激使吗啡用量减少 32%,100 Hz 减少 35%,而疏密波使吗啡用量减少 53% ($P < 0.01$)^[33]。El-Sayed 等^[34]观察经皮电刺激对腰背痛的治疗作用,发现疏密波对减轻疼痛、增进身体活动、改善睡眠等方面均显著优于单一频率刺激。由于多项研究中均证实了疏密波的优越性,这种刺激方式就被作为一种确定的模式,来进一步优化电刺激强度^[35]和刺激时程^[36]等等。总之,我室过去 20 年中在动物身上摸索所得的结果,已被 White 实验室于最近 5 年内(1997~2001)在急性痛^[33,35]和各种慢性痛^[34,36,37]条件下得到临床验证。

近年来,从针刺镇痛原理研究所得的成果已被应用于治疗海洛因成瘾,取得了一定的成功。用 100 Hz 电针可以显著抑制吗啡依赖大鼠的戒断症状,其机制主要在于 100 Hz 电针可加速脊髓中啡肽的释放^[38,39]。用多次注射吗啡的方法可以使大鼠对注射吗啡的环境产生位置偏爱(CPP),以此作为海洛因成瘾者产生心瘾(精神依赖,对吗啡的渴求欲)的动物模型。研究表明,2 Hz 电针可以显著抑制 CPP 的表达,而 100 Hz 无效^[40,41]。2 Hz 电针的作用可以被小剂量纳洛酮阻断,这种剂量的纳洛酮只能阻断 μ 和阿片受体而不足以阻断阿片受体,表明上述反应是通过 μ 受体介导的^[40,41]。在临床上,2 Hz 和 100 Hz 交替的疏密波既可治疗海洛因成瘾者的戒断症状,也可显著减轻其心瘾^[42,43]。

5 其它神经肽对外周电刺激的反应

孤啡肽(OFQ)是与阿片有关的另一种神经肽^[44,45]。研究表明 OFQ 对痛觉的调制有一种略显怪异的表现:在脊髓水平有镇痛作用,而在脑内有痛敏作用^[46~50]。大鼠 100 Hz 电针引起的镇痛作用可以被脑室注射 OFQ 抗体所加强,而同样的抗体注入脊髓蛛网膜下腔则可削弱上述电针镇痛^[51],说明内源性释放的 OFQ 在脑和脊髓起着相反的作用。

八肽胆囊收缩素(CCK-8)已被鉴定为中枢神经系统中的一种抗阿片肽^[52]。促进脊髓中 CCK-8 释放的有效方法是在外周施加较高频率的电刺激(100 Hz 或 15 Hz),而 2 Hz 电刺激只是勉强有效^[53]。有人测定大鼠脊髓灌流液中 CCK-8 的含量作为 CCK-8 释放水平的一个指标,发现有的大鼠接受 100 Hz 电针时脊髓中释放出大量 CCK-8,这种大鼠的电针镇痛效果比较差;相反,如果接受电针时 CCK-8 的释放没有明显增长,其镇痛效果就好^[54]。这里不仅有 CCK-8 的释放量的问题,还有释放速度的问题。CCK-8 的释放速度越快,镇痛效果越差,上述论点受到以下实验结果的支持:脑室注射 CCK 反义 RNA,可以使针效不佳的大鼠转为高效^[55];而用分子生物学方法引起脑内 CCK 过量表达,则可使针效特佳的大鼠转为无效^[56]。

P 物质(SP)是在脊髓传入第一突触中传递伤害信息的物质。实验结果表明,在 8~100 Hz 范围内给以外周电刺激,可引起大鼠脊髓灌流液中 SP 含量明显升高,其最佳值为 15 Hz^[57]。用猫作类似实验,其最佳值为 16 Hz^[58]。如将频率降到 2 Hz,则脊髓灌流液中 SP 含量不仅不升高,反而降低 50%^[57],其原因可能是 2 Hz 引起啡肽的释放^[23],而后者转而抑制了 SP 的释放^[59]。

血管紧张素(A)是另一种具有抗阿片作用的神经肽^[60],其释放习性颇为奇特:15 Hz 电刺激抑制释放(-62%, $P < 0.01$),而 100 Hz 电刺激加速释放(+62%, $P < 0.05$)。阿片受体拮抗剂纳洛酮使 15 Hz 电刺激的作用由 -62% 转变为 +125%^[61],提示 15 Hz 电刺激先引起阿片肽(很可能是啡肽)释放,后者又抑制了 A 的释放。以前的工作曾证明,100 Hz 电针先引起啡肽释放,后者又引起 CCK-8 释放^[62]。这些事例说明,外周电刺激不仅可直接引起阿片肽释放产生镇痛效应,还可通过一系列连锁反应,对神经肽之间的相互作用进行微调。

最近有人报道,100 Hz 电刺激可引起脑源性神经营养因子(BDNF)的释放^[63]。如果这一结果得到证实,其临床意义是不言而喻的。

6 结语

医务人员和病人都曾有过一个梦想:有病时不必服药或动手术,只要用非侵入性方法激活人体内的自愈机制,即可解决问题。最近有报道,将一个电磁发生器置于人的颅顶,发射特定电磁波作用于大脑皮层特定脑区,对治疗抑郁症有一定疗效^[64]。这与本文讨论的方法有异曲同工之妙。差别在于,经颅电磁刺激的靶标是大脑的表层(皮质),而本文所述的外周电刺激则是作用于外周传入神经纤维,经由特定传入途径到达脑的特定部位(可以是脑的深部核团,而限于皮层)。这些刺激所产生的效应可用多种方法加以检测,包括常用的生理药理方法^[65]、C-fos 等快速反应基因的表达^[66,67]、功能性磁共振技术(fMRI)脑影像等等。迄今为止,对这种通过外周刺激促进脑的自愈机制的措施尚不能给予过于乐观的评价,但通过特定频率电刺激治疗手术后痛^[33,35]、腰背痛^[34,36]、糖尿病性神经痛^[37],以及脊髓源性肌肉痉挛^[68]等所取得的成绩,必将促使人们对这一领域进行更多的探索,争取开拓更美好的前景。

参考文献

- 1 Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, *et al.* Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity[J]. *Nature*, 1975, 258: 577 - 580
- 2 Zarjevski N, Cusin I, Vector R, *et al.* Chronic intracerebroventricular neuropeptide Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity[J]. *Endocrinology*, 1993, 133: 1753 - 1758
- 3 Summerlee AJS, Lincoln DW. Electrophysiological recordings from oxytocinergic neurons during suckling in the unanesthetized lactating rat[J]. *J Endocrinol*, 1981, 90: 255 - 265
- 4 Burchiel KJ, Anderson VC, Brown FD, *et al.* Prospective, multicenter study of spinal cord stimulation for relief of chronic back and extremity pain[J]. *Spine*, 1996, 21: 278 - 294
- 5 Kumar K, F. R. C. S. (C), Toth C, *et al.* Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain—some predictors of success[J]. A 15-year experience. *Surg Neurol*, 1998, 50(2): 110 - 121
- 6 Kumar K, Toth C, Nath RK, *et al.* Deep brain stimulation for intractable pain: a 15-year experience[J]. *Neurosurgery*, 1997, 40(4): 736 - 747
- 7 Richardson DE. Deep brain stimulation for neuropathic pain[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 1995, 6: 135 - 144
- 8 Wang Q, Mao LM, Shi YS, *et al.* Lumbar intrathecal administration of naloxone antagonizes analgesia produced by electrical stimulation of the hypothalamic arcuate nucleus in pentobarbital anesthetized rats[J]. *Neuropharmacology*, 1990, 29(12): 1123 - 1129
- 9 Racke K, Burns F, Haas B, *et al.* Frequency-dependent effects of activation and inhibition of protein kinase C on neurohypophysial release of oxytocin and vasopressin[J]. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 1989, 339: 617 - 624
- 10 Cazalis M, Dayanithi G, Nordmann JJ, *et al.* The role of patterned burst and interburst interval on the excitation-coupling mechanisms in the isolated rat neural lobe[J]. *J Physiol (London)*, 1985, 369: 45 - 60
- 11 Frank J, Brodin E, Fried G, *et al.* Differential release of endogenous 5 - hydroxytryptamine, substance P, and neurokinin A from rat ventral spinal cord in response to electrical stimulation[J]. *J Neurochem*, 1993, 61(2): 704 - 711
- 12 Lundberg JM, Hokfelt T. Coexistence of peptides and classical neurotransmitters[J]. *TINS*, 1983, 6: 325 - 333
- 13 Bondy CA, Gainer H, Russell JT. Effects of stimulus frequency and potassium channel blockade on the secretion of vasopressin and oxytocin from the neurohypophysis[J]. *Neuroendocrinology*, 1987, 46: 258 - 267
- 14 Marvizon JCG, Martinez V, Grady EF, *et al.* Neurokinin 1 receptor internalization in spinal cord slices induced by dorsal root stimulation is mediated by NMDA receptors[J]. *J Neurosci*, 1997, 17(21): 8129 - 8136
- 15 Iverfeldt K, Serfozo P, Arnesto LD, *et al.* Differential release of coexisting neurotransmitters: frequency dependence of the efflux of substance P, thyrotropin releasing hormone and [3H]serotonin from tissue slice of rat ventral cord[J]. *Acta Physiol Scand*, 1989, 137: 63 - 71
- 16 Wang JQ, Mao LM, Han JS, *et al.* Comparison of the antinociceptive effects induced by electroacupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation in the rat[J]. *Int J Neurosci*, 1992, 65: 117 - 129
- 17 Mayer DJ, Price DD, Ruffi A, *et al.* Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone[J]. *Brain Res*, 1977, 121: 368 - 372
- 18 Cheng RS, Pomeranz B. Electroacupuncture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanisms: endorphin and non-endorphin systems[J]. *Life Sci*, 1979, 25: 1957 - 1962
- 19 韩济生, 丁玄宙, 范少光 (Han JS, Ding XZ, Fan SG). 转电针镇痛的程度决定于电针刺激的频率[J]. *生理学报 (Acta Physiol Sinica)*, 1986, 38: 475 - 482
- 20 Chen XH, Han JS. Analgesia induced by electroacupuncture of different frequencies is mediated by different types of opioid receptors: another cross-tolerance study[J]. *Behav Brain Res*, 1992, 47: 143 - 149
- 21 Chen XH, Han JS. All three types of opioid receptors in the spinal cord are important for 2/ 15 Hz electroacupuncture analgesia[J]. *Eur J Pharmacol*, 1992, 211: 203 - 210

- 22 Fei H, Xie GX, Han JS. Low and high frequency electroacupuncture stimulation release [Met⁵]enkephalin and dynorphin A in rat spinal cord[J]. Sci Bull China, 1987, 32: 1496 - 1501
- 23 Han JS, Chen XH, Sun SL, et al. Effect of low-and high-frequency TENS on met-enkephalin-Arg-Phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF[J]. Pain, 1991, 47: 295 - 298
- 24 Han JS. Acupuncture and stimulation-produced analgesia. In: Herz A, ed. Handbook of Experimental Pharmacology[M], Vol 104/ II, Opioids. Berlin: Springer, 1993. 105 - 125
- 25 He CM, Han JS. Attenuation of low rather high frequency electroacupuncture analgesia following microinjection of δ -endorphin antiserum into the periaqueductal gray in rats[J]. Acupunct Scientific Intern J, 1990, 1: 94 - 99
- 26 Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, et al. A potent and selective endogenous agonist for mu-opiate receptor[J]. Nature, 1997, 386: 499 - 502
- 27 Huang C, Wang Y, Chang JK, et al. Endomorphin and μ -opioid receptors in mouse brain mediate the analgesic effect induced by 2 Hz-but not 100 Hz- electroacupuncture stimulation[J]. Neurosci Lett, 2000, 294(3): 159 - 162
- 28 Han Z, Jiang YH, Wan Y, et al. Endomorphin-1 mediates 2 Hz-but not 100 Hz-electroacupuncture analgesia in the rat[J]. Neurosci Lett, 1999, 274(2): 75 - 78
- 29 黄龙, 任民峰, 吕俊华, 等. (Huang L, Ren MF, Lü JH, et al.) 大鼠脊髓内甲啡肽、强啡肽 A-(1-13) 和吗啡在镇痛中的相互加强作用. 生理学报 (Acta Physiol Sinica), 1987, 39: 454 - 461
- 30 Chen XH, Guo SF, Chang CG, et al. Optimal conditions for eliciting maximal electroacupuncture analgesia with dense and disperse mode stimulation[J]. Am J Acupunct, 1994, 22(1): 47 - 53
- 31 王 韵, 张 翼, 王 伟, 等. (Wang Y, Zhang Y, Wang W, et al.) 内啡肽与强啡肽产生协同镇痛作用的新证据[J]. 中国疼痛医学杂志 (Chin J Pain Med), 2002, 8: 81 - 82
- 32 Cheng HYM, Pitcher GM, Lavolette SR, et al. DREAM is a critical transcriptional repressor for pain modulation[J]. Cell, 2002, 108(1): 31 - 43
- 33 Hamza MA, White PF, Ahmed HE, et al. Effect of the frequency of transcutaneous electrical nerve stimulation on the postoperative opioid analgesic requirement and recovery profile[J]. Anesthesiology, 1999, 91(5): 1232 - 1238
- 34 Ghoname EA, Craig WF, White PF, et al. Percutaneous electrical nerve stimulation for low back pain. A randomized crossover study[J]. JAMA, 1999, 281: 818 - 823
- 35 Wang BG, Tang J, White PF, et al. Effect of the intensity of transcutaneous acupoint electrical stimulation on the postoperative analgesic requirement[J]. Anesth Analg, 1997, 85: 406 - 413
- 36 Hamza MA, Ghoname EA, White PF, et al. Effect of the duration of electrical stimulation on the analgesic response in patients with low back pain[J]. Anesthesiology, 1999, 91: 1622 - 1627
- 37 Hamza MA, White PF, Craig WF, et al. Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain[J]. Diabetic Care, 2000, 23: 365 - 370
- 38 Wu LZ, Cui CL, Tian JB, et al. Suppression of morphine withdrawal by electroacupuncture in rats: dynorphin and kappa opioid receptor implicated[J]. Brain Res, 1999, 851: 290 - 296
- 39 Cui CL, Wu LZ, Han JS, et al. Spinal kappa - opioid system plays an important role in suppressing morphine withdrawal syndrome in the rat[J]. Neurosci Lett, 2000, 295: 45 - 48
- 40 Wang B, Luo F, Xia YQ, et al. Peripheral electrical stimulation inhibits morphine-induced place preference[J]. Neurosci Lett, 2000, 11: 1017 - 1020
- 41 Wang B, Luo F, Zhang WT, et al. Stress or drug-priming induces reinstatement of extinguished conditioned place preference[J]. Neurosci Lett, 2000, 11: 2781 - 2784
- 42 吴 嫔 桢, 崔 彩 莲, 韩 济 生 (Wu LZ, Cui CL, Han JS). 2/ 100 Hz 跨皮电刺激 (多导 HANS 仪) 对海洛因成瘾的治疗作用[J]. 北京医科大学学报 (J Beijing Med Univ), 1999, 31(3): 239 - 242
- 43 吴 嫔 桢, 崔 彩 莲, 韩 济 生 (Wu LZ, Cui CL, Han JS). 2/ 100 Hz 跨皮肤电刺激对男性海洛因成瘾者性功能障碍及血清性激素水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志 (J Chinese Traditional and West Med), 2000, 20: 15 - 18
- 44 Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, et al. Orphanin FQ: a novel neuropeptide which is a natural ligand of an opioid-like G-protein-coupled receptor [J]. Science, 1995, 270: 792 - 794
- 45 Meunier JC, Mollereau C, Toll L, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor[J]. Nature, 1995, 377: 532 - 535
- 46 Mogil JS, Grisel JE, Reinscheid RK, et al. Orphanin FQ is a functional anti - opioid peptide[J]. Neuroscience, 1996, 75: 333 - 337
- 47 Stanfa LC, Chapman V, Kerr N, et al. Inhibitory action of nociceptin on spinal dorsal horn of the rat, in vivo[J]. Br J Pharmacol, 1996, 118: 1875 - 1877
- 48 Xu XJ, Hao JX, Wiessensfeld-Hallin Z. Nociceptin or anti-nociceptin: potent spinal antinociceptive effect of orphanin FQ/ nociceptin in the rat[J]. Neuroreport, 1996, 7: 2092 - 2094
- 49 Tian JH, Xu W, Fang Y, et al. Bidirectional modulatory effect of orphanin FQ on morphine - induced analgesia: antagonism in brain and potentiation in spinal cord of the rat[J]. Br J Pharmacol, 1997, 120: 676 - 680
- 50 Tian JH, Zhang W, Fang Y, et al. Endogenous orphanin FQ: evidence for a role in the modulation of electroacupuncture analgesia and the development of tolerance to analgesia produced by morphine and electroacupuncture[J]. Br J Pharmacol, 1998, 124: 21 - 26

- 51 Tian JH, Han JS. Functional studies using antibodies against orphanin FQ/ nociceptin[J]. *Peptides*, 2000, 21: 1047 - 1050
- 52 Faris HL, Komisaruk BR, Watkins LR, *et al.* Evidence for the neuropeptide Cholecystokinin as an antagonist of opiate analgesia[J]. *Science*, 1983, 219: 310 - 312
- 53 Zhou Y, Sun YH, Shen JM, *et al.* Increased release of immunoreactive CCK- 8 by electroacupuncture and enhancement of electroacupuncture analgesia by CCK- B antagonist in rat spinal cord[J]. *Neuropeptides*, 1993, 24: 139 - 144
- 54 Liu SX, Luo F, Shen S, *et al.* Relationship between the analgesic effect of electroacupuncture and CCK8 content in spinal pufusate in rats[J]. *Chin Sci Bull*, 1999, 44: 240 - 243
- 55 Tang NM, Dong HW, Wang XM, *et al.* Cholecystokinin anti-sense RNA increases the analgesic effect induced by electroacupuncture and low dose morphine : conversion of low responder rats into high responders[J]. *Pain*, 1997, 71: 71 - 80
- 56 Zhang LX, Li XL, Smith MA, *et al.* Lipofectin-facilitated transfer of Cholecystokinin gene corrects behavioral abnormalities of rats with audiogenic seizures [J]. *Neuroscience*, 1997, 77: 15 - 22
- 57 沈 上,边景檀,田津滨,等 (Shen S,Bian JT,Tian JB, *et al.*) .电针引起脊髓 P 物质释放的频率依赖性[J]. *生理学报 (Acta Physiol Sinica)*, 1996, 48: 89 - 93
- 58 G VL, Yaksh TL. Release of substance P from the cat spinal cord[J]. *J Physiol*, 1987, 391: 141 - 67
- 59 Hirota NY, Kuraiishi Y, Hino Y, *et al.* Met - enkephalin and morphine but not dynorphin inhibit noxious stimulation release of substance P from rabbit dorsal horn in situ[J]. *Neuropharmacology*, 1985, 244: 567 - 570
- 60 Keneko S, Mori A, Tamura S, *et al.* Intracerebroventricular administration of angiotensin attenuates morphine-induced analgesia in mice[J]. *Neuropharmacology*, 1985, 24: 1131 - 1134
- 61 沈 上,李 君,王晓民,等 (She S,Li J,Wang XM, *et al.*) .脊髓中血管紧张素 的释放及其抗电针镇痛[J]. *生理学报 (Acta Physiol Sinica)*, 1996, 48: 543 - 550
- 62 Chen XH, Han JS, Huang LT, *et al.* CCK receptor antagonist L-365 ,260 potentiated electroacupuncture analgesia in Wistar rats but not in audiogenic elipeptic rats[J]. *Chin Med J*, 1994, 107: 113 - 118
- 63 Lever JI, Bradbury EJ, Cunningham JR, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor is released in the dorsal horn by distinctive patterns of afferent fiber stimulation[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(12) : 4469 - 4477
- 64 Melmoth L. Boosting brain activity from the outside[J]. *Science*, 2001, 292(5520) : 1284 - 1286
- 65 Wang Q, Mao LM, Han JS, *et al.* The arcuate nucleus of hypothalamus mediates low but not high frequency electroacupuncture analgesia in rats[J]. *Brain Res*, 1990, 513: 60 - 66
- 66 Guo HF, Tian JH, Wang XM, *et al.* Brain substrates activated by electroacupuncture of different frequencies (I) : comparative studies on the expression of oncogene c - fos and genes coding for the three opioid peptides[J]. *Mol Brain Res*, 1996, 43: 157 - 166
- 67 Guo HF, Tian JH, Wang XM, *et al.* Brain substrates activated by electroacupuncture of different frequencies () : role of Fos/ Jun proteins in the EA - induced transcription of preproenkephalin and preprodynorphin genes[J]. *Mol Brain Res*, 1996, 43: 167 - 173
- 68 Wang J Z,Zhou HJ ,Liu CL , *et al.* Post-traumatic spinal spasticity treated with Han 's Acupoint Nerve Stimulator (HANS) [J]. *Chin J Pain Med*, 2000, 6: 217 - 224

Induction of the release of central neuropeptides by peripheral electrical stimulation

Han Ji-Sheng

(Peking University Neuroscience Research Institute , Beijing 100083 , China)

KEY WORDS Electric stimulation ;Acupuncture analgesia mechanism ;Neuropeptide ;Endorphins

SUMMARY Brain functions are regulated by neurotransmitters and/or neuromodulators ,including neuropeptides. It has been shown that electrical stimulation of identified frequencies placed on certain sites of the body would induce the release of specific neuropeptides in the central nervous system. This may explain ,at least partly ,the mechanisms by which acupuncture exerts its therapeutic effects.

(*J Peking Univ [Health Sci]* , 2002 ,34 :408 - 413)

(2002 - 07 - 30 收稿)

(本文编辑:周传敬 赵 波)