

陈栋, 龚冠闻, 陈秋生. 动物针灸治疗机制研究的新进展——基于“远细胞是潜在经络实质细胞”的新观点 [J]. 畜牧与兽医, 2024, 56 (7): 124-128.

CHEN D, GONG G W, CHEN Q S. Current advances in investigation of mechanism of animal acupuncture: based on the viewpoint of “telocyte is the potential essence cell of the meridian” [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2024, 56 (7): 124-128.

动物针灸治疗机制研究的新进展 ——基于“远细胞是潜在经络实质细胞”的新观点

陈栋¹, 龚冠闻^{1*}, 陈秋生^{2*}

(1. 南京中医药大学附属医院/江苏省中医院, 江苏 南京 210029;

2. 南京农业大学, 江苏 南京 210095)

摘要: 经络学说是针灸治疗的理论基础, 而针灸疗效又是经络学说的实践验证。关于经络实质与针灸机制的研究, 大多都是建立在现有已知结构(如神经、血管、筋膜、肥大细胞、免疫等)的基础之上, 取得的突破有限。新近提出的“远细胞是潜在经络实质细胞”观点为经络结构的探寻提供了一个新角度, 但需要针灸治疗的验证。本文就针刺激活远细胞联络通讯、远细胞介导针灸治疗、穴位 TC 广泛联系性与中医“整体观”关联以及远细胞与针刺“得气”和循经感传关系的研究现状进行了综述和分析。针刺动作必然引起远细胞的联动机制, 有利于针体-细胞的衔接, 并可转变为生物信号而启动下游传递, 从而调节靶脏器功能, 达到治疗目的。这些研究进展, 能够从新角度诠释针灸的细胞机制, 并能用疗效验证“远细胞是潜在经络实质细胞”观点。

关键词: 动物针灸; 细胞机制; 经络实质; 远细胞

中图分类号: S853.1 文献标志码: A 文章编号: 0529-5130(2024)07-0124-05

Current advances in investigation of mechanism of animal acupuncture: based on the viewpoint of “telocyte is the potential essence cell of the meridian”

CHEN Dong¹, GONG Guanwen^{1*}, CHEN Qiusheng^{2*}

(1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine/Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

2. Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China)

Abstract: Meridian is theoretical foundation for acupuncture treatment according the traditional medicine, and the acupuncture effect can practically verify the meridian doctrine. As to studies on acupuncture mechanism and meridian essence, most of them have been based on the known structures (e. g. nerves, vascula, fascia, mast cells, and immunocytes), which has resulted limited precise conclusion. Is there a new element associated with the acupuncture mechanism? A novel perspective, “Telocyte (TC) is the potential cell type of meridian essence” provides a new angle for the discovery of the acupuncture principle. Traditional Chinese Veterinary Medicine and Traditional Chinese Medicine are derived from the same origin, while the former has more advantages concerning the mechanism studies *in vivo*. As a result, animal experiments should be conducted first. This paper summarizes current progresses in TC communications activated by acupuncture, TC mediated acupunctural treatment, relationship between extensive connectivity of TCs and the “Holistic view” in traditional Chinese medicine, and the relevance of TCs to acupuncture “Deqi” or Propagated Sensations along Meridian. The mechanical stimulation of acupuncture inevitably triggers the linkage between the needle and TC, which can transform the mechanical signals into biological signals and then trigger downstream transmission. These novel reports might interpret the cellular mechanism of acupuncture in a new perspective, which can conversely validate the viewpoint “Telocyte is the potential cell type of meridian essence”.

Keywords: acupuncture; cytological mechanism; meridian essence; telocyte

收稿日期: 2023-12-01; 修回日期: 2024-04-28

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82004456)

第一作者: 陈栋, 男, 副主任中医师, 硕士生导师

* 通信作者: 龚冠闻, 副主任医师, 硕士生导师, 主要研究方向: 针刺麻醉, E-mail: love_ggw2@163.com; 陈秋生, 教授, 博士生导师, 主要研究方向: 经络实质与针灸机制, E-mail: chenqsh305@njau.edu.cn。

针灸治疗技术特色鲜明、临床应用极为广泛，参与治疗的既有病种达 400 余种。由于机制研究的不足，针灸治疗科学内涵的探索遇到了一定的“瓶颈”。欲建立一个理论结构清晰、科学基础明确、临床证据充分的现代针灸医学体系，首先需要有一个说清楚、讲明白的针灸机制。若将现代细胞形态学、生理学等成果与针灸腧穴、经脉等结合，能有效提升针灸精确治疗，推动针灸从经验医学向循证医学的转化^[1]。

中兽医学与中医学一脉相承，但较之以人体为对象的中医学，在涉及体内试验和样品采集的针灸机制和经络实质的研究中，动物试验应该先行，在这方面更显示出中兽医学的优势。根据传统中医理论，针灸治疗是建立在经络学说的基础之上。经络“内属于腑藏，外络于肢节”所蕴含的特定联系和调控作用，是其功能最具现实意义的体现，已成为经络研究的关键科学问题。动物经络结构实质的探究一直是摆在我们面前无法回避的问题，对这一问题的回答，离不开针灸治疗的临床验证。可见，针灸原理与经络实质的研究相辅相成，互为支撑。关于经络结构实质与针灸机制的研究，大多都是建立在现有已知结构（如神经、血管、筋膜、肥大细胞、免疫等）的基础上，但并未获得完全满意的结论。是否存在一种新成分与其密切相关？远细胞（telocyte, TC）是一种新发现的特殊间质细胞，分布较广泛，在生物医学领域越来越受到关注。已有形态学研究发现，TC 的诸多特性和作用与古代经络高度一致^[2-3]，而且提出了“TC 是经络实质相关细胞”的新观点^[2]，这为经络结构的探寻提供了一个新角度，但需要针灸治疗的验证。为此，新近有报道在观察羊穴位 TC 特异性基础上，分别以兔子溃疡性结肠炎^[3]和小鼠单纯性肥胖^[4]优势病种治疗以及大鼠逆针治未病^[5]为模型，探究针灸对远细胞结构与活性的影响作用，以期在细胞水平上阐释动物针灸治疗的机制，同时验证“远细胞是潜在经络实质细胞”的新观点。

1 羊腧穴远细胞的广泛联系性与中医“整体观”的一致性

腧穴是实施针灸的特殊部位，也是经络线路上的关键节点部位，如何全面认识穴位调控规律是针灸学发展的基本科学问题，需要深入探讨穴位结构特性及其对机体局部、远端及全身调节效应规律。但是关于腧穴的结构基础与形态组成众说纷纭^[6]，莫衷一是。为了分析腧穴和非穴结构差异，解析 TC 与其周围成分的形态联系，有研究以羊为试验对象，采集百会、曲池、三阴交、膻中、承浆和耳尖等腧穴以及非穴皮

肤组织，利用形态定量方法，探查 TC 及其相关结构在腧穴和非穴的分布差异，分析 TC 与周围结构之间的联系，确定腧穴的超微形态和物质基础^[7]。试验发现羊腧穴处不仅神经、血管、肥大细胞的分布数量显著多于非穴，而且具有细长管线状突起的 TC 也显著多于非穴。TC 之间以及 TC 与周围成分和细胞（包括神经、血管、肥大细胞、胞外膜泡）之间具有广泛联系，形成一个结构网络体系，在形态上显示出 TC 及其细长突起是腧穴结构的整合者。进一步在超微水平上观察到 TC 突起的典型串珠样外观，由膨大部和细长狭窄部交替排列组成，前者的胞质中分布着发达的线粒体、内质网和细胞骨架^[3]。TC 之间具有丰富的细胞连接（包括 Cx43⁺的缝隙连接），TC 表面及其周围分布大量胞外囊泡（EVs），包括 TSG101⁺外泌体。上述结构与联系是能量产生、信息传递的物质基础，能够保证 TC 在腧穴结构与功能中的介导和调节作用。同时，TC 与毛囊、汗腺、皮脂腺等皮肤衍生物之间联系紧密，在细胞水平上可验证《黄帝内经》中腧穴与皮肤衍生物的关系^[8]。可见，羊腧穴与非穴的结构组成基本相同，但腧穴 TC 及其突起（Tps）、胞外囊泡、神经、血管、肥大细胞等的分布数量显著多于非穴；TC 及其 Tps 具备联络各系统成分的形态功能，是腧穴不同结构的整合者。这不仅与中医“整体观”相切合，而且可能是腧穴特异性的形态体现。

2 远细胞参与针刺治疗兔溃疡性结肠炎的细胞机制

世界卫生组织将溃疡性结肠炎列为难治性疾病，但该病的针灸治疗效果明显^[9]。作为一种中医优势病种，溃疡性结肠炎是探究针灸治疗机理的常用模型^[10]。将试验兔分为空白对照、发病和针灸治疗 3 组，通过电镜超微形态、免疫荧光、体外培养试验以及生信分析，发现针刺能够激活穴位（足三里和曲池）及其对应脏器（结肠和直肠）远细胞，明显改善溃疡性结肠炎病变^[3]。与发病组相比，针刺治疗组 TC 总长度明显增长。此结果与荧光双标试验的结果一致。TC 越长，延伸的距离越远。而且 TC 与神经、血管、免疫细胞以及组织液关系密切；TC 之间存在多种类型细胞连接，而且针灸治疗组细胞连接更加发达，连接蛋白（如 Cx43）表达增强。表明针刺不仅能够增加 TC 长度，同时也能增强它们之间的连接，有利于使其从皮肤穴位伸达远方的脏器。

体外试验表明，发病组的 TC 标记物 CD34 和 Vimentin 双标信号变弱，而针刺治疗组的信号显著增强，针刺可以明显激活 TC。治疗组 TC 突起上的膨大

结节（内含发达线粒体、内质网、细胞骨架等）明显增多，这些超微细胞器连同细胞连接，均与能量和细胞信号有关。可见，针刺可以增加经穴和靶器官 TC 的能量与信号（对应于中医的“气”）传递^[3]。

外泌体为细胞通讯的第 3 种方式，是信号物质的载体，也是免疫调节的结构成分。进一步的电镜与免疫荧光试验同时证实，针灸治疗组 TC 及其周围的外泌体明显多于发病组，与细胞通讯和免疫调节有关。真皮为致密结缔组织，包含发达的胶原纤维束。在扫描电镜和透射电镜下均发现，穴位处 TC 及其突起紧密环绕或插入胶原束，皮肤胶原束的任何机械性扯动均能带动与之紧密缠绕的 TC，所以，针刺时的“提插、捻转和弹拨”必然引起 TC 张力、压力或切线力的变化，实现物理信号的感受、转换传递。

与此同时，生物信息学分析结果显示^[3]，TC 高表达 TRPV4 等物理性受体，其表达量是成纤维细胞的 10 倍。免疫荧光进一步发现，针刺治疗时，TRPV4 的表达显著升高。当针刺扯动皮肤胶原时，TC 上的 TRPV4 能将机械刺激转化为化学信号^[11]，并启动下游信号传递，从而实现对脏腑的调节。这可以在一定程度上解释，实施针灸时针体刺激与生物反应之间的转化和联系。

可见，针刺治疗在多方面能够有效激活 TC。结合其他相关试验结果^[2]，绘制了针灸治疗兔溃疡性结肠炎细胞学机制模式图（图 1）。

该模式图表述如下：针刺足三里和曲池穴时，针体一定会刺中皮肤及其皮下组织的胶原纤维束。提插捻转或拨动时，毫针必然带动胶原纤维束及其与之紧密缠绕的 TC，保障针刺的机械性刺激一定传递给 TC。TC 高表达物理感受器，不仅能够感受机械刺激，还能将物理性刺激转化为化学信号，进而在体内通过下列方式传递信息到肠管：①具有发达细胞连接的 TC 及其细长突起，能够远距离伸达对应脏器（大肠）内，在此，细长 TC 或其 Tps 直接与内脏效应细胞（肠道平滑肌、肠腺等）接触，是调节内脏生理功能、维持内环境稳定的形态基础。②沿 TC 周围的外泌体或其自身分泌的外泌体，可将信息沿 TC 定向传递至大肠。③穴位处，TC 与血管、神经和各种免疫细胞（巨噬细胞、淋巴细胞、肥大细胞、浆细胞等）相连接，也与组织液接触^[12]。这些连接和接触，是 TC 将化学信号传递给循环、神经和免疫系统的结构基础，再由这些系统传递给大肠，即穴位 TC 可以介导针刺与身体调节系统的联系，进而通过这些调节系统将信息传递给对应脏器。由此可见，与 TC 密切相关的上述 3 种途径，能够将针刺信号传达到对应内脏，并最终与效应细胞接触，实现调节功能，达到治

疗目的。

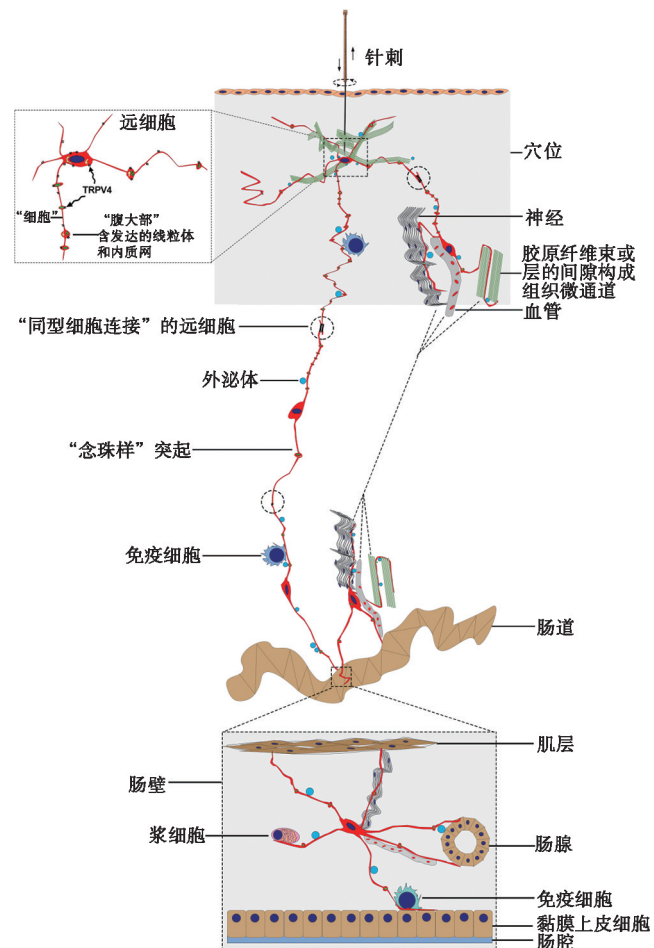


图 1 兔针灸治疗溃疡性结肠炎的细胞机制模式^[3]

3 远细胞介导小鼠电针减肥

肥胖是世界范围内危害健康的重要因素之一，越来越多的试验显示，电针（针灸方式之一）在治疗食源性肥胖（单纯性肥胖）方面效果明显^[13-15]，但其科学机制尚未明确^[16-17]。通过高脂饮食诱导建立单纯性肥胖小鼠模型，并将其随机分为电针组和对照组，正常小鼠作为空白组。利用多种形态学试验方法，发现电针干预可激活足三里和三阴交穴以及脂肪组织中的 TC 及其相关通讯结构，影响 TC 对脂肪细胞的调控作用，改善肥胖症状^[4]。

超微试验发现，小鼠 TC 及其 Tps 环绕脂肪细胞周围，有时紧贴脂肪细胞膜。这一现象也得到荧光双标的验证（TC 标记物 CD34 和 PDGFR α ）。尤其首次发现游离脂滴常位于细长 TC 或 Tps 表面，有定向转移的指征^[4]。形态上说明脂肪细胞和脂滴与 Tps 联系紧密。进一步的电针治疗单纯性肥胖的分组试验显示，电针组足三里和三阴交穴位处皮下脂肪和肾周脂肪中 TC 阳性荧光标记面积占比显著大于对照组；细

胞连接蛋白 Cx43 和外泌体标记物 (CD63) 的表达明显升高, 对应的电镜观察结果也显示细胞连接和外泌体增多, 加之 Tps 膨大部内发达线粒体增多, Tps 的长度显著增加, 这些结构特征是连接信息与能量的物质基础, 也是电针刺激从皮肤抵达内脏脂肪的通讯基础^[4]。表明电针发挥减肥效应可能是通过激活 TC、加强 TC 之间的细胞连接以及增加 TC 外泌体分泌实现的。电针激活 TC, 而 TC 支配并影响靶细胞-脂肪细胞, 从而达到减肥的目的。由此推测, 电针治疗单纯性肥胖小鼠过程中, TC 是一个关键细胞, 应引起针灸机制研究者关注。

4 电针大鼠通过激活远细胞治未病

明代的高武在《针灸聚英》指出:“无病而先针灸曰逆。逆, 未至而迎之也”。逆针灸是依据《黄帝内经》“治未病”原则所形成的一种具有针灸特色的扶助正气的有效手段, 具有防病保健的作用。逆针灸是指在机体健康无病、疾病发生之前或疾病轻浅之时, 预先运用各种针灸手段刺激特定的经穴, 以激发经络之气, 使机体的抵抗力和耐受力增强, 从而达到防病保健的效果^[18]。目前, 关于逆针灸的细胞学机理有待进一步明确^[19]。

根据“经穴脏腑相关”和“逆针灸治未病”理论, 以“督脉者, 起于少腹”, “贯脊属肾”, “入循膂络肾”的中医观点为依托, 采用不同细胞学方法, 分析大鼠未病逆针组和正常组督脉“命门”和“腰俞”穴以及对对应脏腑中 TC 及其相关结构的超微变化, 探究逆针激活 TC 的细胞机制。结果发现^[5], “命门”和“腰俞”穴含有丰富的血管、神经和胶原纤维等结构以及毛囊、毛球和皮脂腺等皮肤衍生物。与正常组相比, 逆针组大鼠经穴 TC 总长度明显增加, Tps 周围 EVs 的数量明显增多; 与此对应, 肾脏和膀胱 TC 总长度也明显增加, Tps 周围外泌体的数量也明显增多, 膨大部所含线粒体和内质网更加发达^[4]。这就从微细形态学角度阐释中医经穴-脏腑的相关性, 并在细胞水平上初步阐释了逆针治未病的形态机理。

5 远细胞与针刺“得气”的物质基础和经络感传慢速性的讨论

实施针灸时, 患者常出现酸、麻、胀、重等感觉, 也可能出现热、凉、痒、蚁爬感等情况, 有时还会沿着一定方向进行扩散, 此为“得气”, 只有得气才能获得理想的针灸治疗效果。古代中医的“气”, 按照现代生物医学的理解, 应为“能量、信息、营养等”。与之对应, 动物 TC 相关的超微形态特点是,

线粒体 (能量产生) 和内质网 (蛋白合成) 丰富, 与 TC 密切相关的外泌体 (信息载体)、细胞连接 (信息传递) 以及组织液及其内含 (营养) 发达^[3-5]。尤其重要的是, 针灸治疗溃疡性结肠炎和单纯性肥胖时, 上述成分和结构均显著增多或上调^[3-4], 可用于解释针刺“得气”的物质基础。

一般而言, 针刺得气的速度要比神经传导的速度慢。这可能是因为, 与神经轴突的平均宽度 (1 000 nm) 相比, 远细胞突起 (podomer) 的平均宽度仅有 20~30 nm, 但远细胞的突起长度通常可达数百甚至上千微米。当针刺信号沿着如此细长的 TC 突起传导时, 理想的传导速度和能力可能会受到影响^[20]。考虑到 TC 突起的长度与细度, 沿 TC 进行的任何种类化学信号的传导一定是慢速的。与之对应, 经络的感传速度一般要比神经的传导速度慢。可见, TC 的慢传导与经络的慢感传是吻合的。这就更进一步说明 TC 与经络的一致性。

6 结语

在针灸治疗溃疡性结肠炎、针灸减肥以及逆针治未病的试验过程中, 针刺或电针均能在形态上激活远细胞, 增强它们之间的连接, 增加远细胞物理感受器表达, 促进其周围外泌体增多; 针刺动作 (提、插、捻转、弹拨) 必然引起远细胞的联动机制, 有利于解释针体-细胞间的衔接原理; 阐释了针灸的机械性刺激转变为生物信号并启动下游传递的可行性; 远细胞进入器官并与效应细胞的密切接触, 成为其调节组织功能的形态学证据。上述系列新进展表明, 远细胞是针灸刺激的效应细胞, 能够阐明针灸治疗的细胞学机制。

参考文献:

- [1] 刘保延. 学科升级引领针灸高质量发展 [N]. 中国中医药报, 2022-11-30 (1).
- [2] SHI Y H, WU R Z, ZHANG Y, et al. Telocytes in different organs of vertebrates: potential essence cells of the meridian in Chinese Traditional Medicine [J]. *Microsc Microanal*, 2020, 26 (3): 575-588.
- [3] BAI X B, MEI L, SHI Y H, et al. The cellular mechanism of acupuncture for ulcerative colitis based on the communication of telocytes [J]. *Microsc Microanal*, 2023, 29 (3): 1190-1204.
- [4] MEI L, ZHU Q M, BAI X B, et al. Cellular evidence for telocytes mediating electroacupuncture to ameliorate obesity in mice [J]. *Microsc Microanal*, 2023, 29 (5): 1746-1754.
- [5] 梁春花. 逆针督脉“命门”和“腰俞”穴对其穴位和相应脏腑远细胞的影响作用 [D]. 南京: 南京农业大学, 2023.
- [6] 朱兵. 论穴位与穴位特异性 [J]. 中国针灸, 2021, 41 (9):

- 943-950.
- [7] 张迎鑫, 杨敏, 白雪兵, 等. 羊膻穴 Telocytes 形态特征及其与周围结构的关系 [J]. 中国农业科学, 2023, 56 (7): 1417-1428.
- [8] 陈秋生. 中医经络实质研究的新进展 [J]. 针刺研究, 2021, 46 (6): 533-540.
- [9] KOU F S, SHI L, LI J X, et al. Clinical evaluation of traditional Chinese medicine on mild active ulcerative colitis A multi-center, randomized, double-blind, controlled trial [J]. *Medicine*, 2020, 99 (35): 8.
- [10] JANG J H, LEE D J, BAE C H, et al. Changes in small intestinal motility and related hormones by acupuncture stimulation at Zusanli (ST 36) in mice [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23 (3): 215-220.
- [11] JI C F, MCCULLOCH C A. TRPV4 integrates matrix mechanosensing with Ca^{2+} signaling to regulate extracellular matrix remodeling [J]. *Febs J*, 2021, 288 (20): 5867-5887.
- [12] BAI X B, WU R Z, ZHANG Y, et al. Tissue micro-channels formed by collagen fibers and their internal components: cellular evidence of proposed meridian conduits in vertebrate skin [J]. *Microsc Microanal*, 2020, 26 (5): 1069-1075.
- [13] BINTORO D A, NARESWARI I. The Role of electroacupuncture in the regulation of appetite-controlling hormone and inflammatory response in obesity [J]. *Med Acupunct*, 2021, 33 (4): 264-268.
- [14] GAO Y L, WANG Y, ZHOU J, et al. Effectiveness of electroacupuncture for simple obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 14.
- [15] KANG J, KIM K W, SEO Y, et al. Effects of electroacupuncture for obesity A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2022, 101 (9): 4.
- [16] LU M J, YU Z W, LI Q, et al. Electroacupuncture stimulation regulates adipose lipolysis via catecholamine signaling mediated by NLRP3 suppression in obese rats [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 12: 11.
- [17] SHENG J L, YANG G Y, JIN X Q, et al. Electroacupuncture combined with diet treatment has a therapeutic effect on perimenopausal patients with abdominal obesity by improving the community structure of intestinal flora [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 11.
- [18] 李晓泓, 翟景慧, 周登芳. 谈“未病”、“治未病”与“逆针灸” [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2005, 11 (6): 404-406.
- [19] ZHU S P, HE Y W, CHEN H, et al. Effects of preventive acupuncture and moxibustion on fat accumulation, blood lipid, and uterus E-2 of menopause rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 9.
- [20] SMYTHIES J, EDELSTEIN L. Telocytes, exosomes, gap junctions and the cytoskeleton: the makings of a primitive nervous system? [J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2014, 7: 278.