

# The Research Progress of Acupuncture Effect on Heroin Addiction Brain Damage

Xinhui Cai<sup>1\*</sup>, Yonglong Gao<sup>1</sup>, Lida Zhang<sup>1</sup>, Shengbing Wu<sup>2</sup>, Rongjun Zhang<sup>3</sup>, Xiaorong Hou<sup>3</sup>, Xiaoge Song<sup>4#</sup>

<sup>1</sup>Clinical College of Acupuncture-Moxibustion and Orthopedic, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei Anhui

<sup>2</sup>Key Laboratory of Xin'an Medicine Constructed by Anhui Province and Chinese Ministry of Education, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei Anhui

<sup>3</sup>Clinical College of Chinese and Western Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei Anhui

<sup>4</sup>Institute of Acupuncture and Meridian, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei Anhui

Email: #zsongxg0128@163.com, 13485737912@126.com

Received: May 5<sup>th</sup>, 2017; accepted: May 22<sup>nd</sup>, 2017; published: May 25<sup>th</sup>, 2017

## Abstract

Study of acupuncture and rehabilitation is the one big characteristic in the field of prevention and treatment of drug dependence. In the paper, the review on experimental observation and acupuncture intervention of heroin addiction is in order to study the acupuncture intervention neuron apoptosis of heroin readdiction rat, to provide experimental basis for acupuncture drug rehabilitation, and to promote acupuncture in drug rehabilitation.

## Keywords

Acupuncture, Heroin Addiction Brain Damage, Intervention Effect, Review

# 针刺干预海洛因成瘾脑损伤作用的研究进展

蔡兴慧<sup>1\*</sup>, 高永龙<sup>1</sup>, 张利达<sup>1</sup>, 吴生兵<sup>2</sup>, 张荣军<sup>3</sup>, 侯晓蓉<sup>3</sup>, 宋小鸽<sup>4#</sup>

<sup>1</sup>安徽中医药大学针灸骨伤临床学院, 安徽 合肥

<sup>2</sup>安徽中医药大学实验科研中心, 安徽 合肥

<sup>3</sup>安徽中医药大学中西医结合临床学院, 安徽 合肥

<sup>4</sup>安徽中医药大学针灸经络研究所, 安徽 合肥

Email: #zsongxg0128@163.com, 13485737912@126.com

收稿日期: 2017年5月5日; 录用日期: 2017年5月22日; 发布日期: 2017年5月25日

\*第一作者。

#通讯作者。

## 摘要

针灸戒毒康复的研究一直是我国在防治药物依赖领域中的一大特色, 本文对海洛因成瘾致脑损伤的实验观察研究, 以及针灸干预海洛因成瘾脑损伤的研究概况, 作如下综述。目的是分析探讨针刺干预海洛因复吸大鼠脑神经细胞凋亡的作用, 为针灸戒毒康复的临床应用提供实验依据, 促进针灸疗法的临床应用。

## 关键词

针刺, 海洛因成瘾脑损伤, 干预作用, 综述

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

长期吸食海洛因对脑神经系统及组织器官造成较大损害[1] [2]。海洛因是全球滥用最多的毒品之一, 有关海洛因中毒性脑病的发生已多有报道[3] [4] [5]。因此, 对海洛因成瘾导致的脑神经细胞损伤给予强烈关注, 积极探索各种方法和途径以此来减少海洛因复吸率, 并对海洛因复吸可能导致的中毒性脑病具有预防和指导的意义。

针灸戒毒康复的研究一直是我国在防治药物依赖领域中的一大特色, 有研究观察表明, 针灸对成瘾者在戒断期的焦虑、抑郁、失眠等稽延性戒断症状方面具有改善作用, 对抑制心理渴求和降低复吸率具有一定的潜力[6] [7]。

针灸是中国传统医学疗法, 已经有多个研究表明针刺具有抗细胞凋亡, 对受损的神经元细胞具有濡养和修复的作用[8] [9] [10]。而针刺的这些效应, 主要是通过调节多种神经营养因子水平尤其是脑源性营养因子(brain derived neurotrophic factor BDNF), 修复受海洛因毒性损伤的海马部位和中脑腹侧被盖区神经元, 促进神经元的生长、存活[11] [12] [13] [14]。

本文对海洛因成瘾致脑损伤的实验观察研究, 以及针灸干预海洛因成瘾脑损伤的研究概况, 作如下综述。

## 2. 海洛因致脑损伤的实验观察

长期吸食海洛因对脑神经系统及组织器官造成较大损害。相关实验发现, 长期腹腔注射海洛因的实验大鼠脑组织神经细胞出现大量凋亡, 而且是海洛因成瘾造成脑神经元损伤的主要形式[15]。有人[16] [17]观察发现海洛因复吸大鼠中脑腹侧被盖区(VTA)、伏隔核(NAc)、前额叶皮质(PFC)等广泛性出现神经元超微结构病理改变。在透射电镜下观察发现, 正常实验大鼠脑组织清晰, 细胞内的内质网、线粒体、叶绿体、高尔基体等细胞器结构正常, 并可观察到结构完整的神经元细胞核及核膜。而海洛因复吸大鼠观察发现前额叶皮质、伏隔核和中脑腹侧被盖区等脑组织出现神经元、轴突和树突变性、坏死和凋亡等超微结构的改变。另有人[18] [19] [20]采用递增法人为建立海洛因成瘾动物模型, 对其中海洛因成瘾大鼠前额皮质、海马、下丘脑等部位脑组织做电镜观察, 发现海洛因可直接通过损害神经元、星形胶质细胞以及 BBB 的通透性改变等方面损伤脑组织。

上述实验研究显示,海洛因复吸和成瘾大鼠脑组织神经系统出现明显的病理结构改变,表现为神经元的凋亡和胀亡。其中神经元凋亡是海洛因成瘾致脑神经元损伤的主要形式,这为海洛因成瘾导致脑组织的损伤提供了依据。

### 3. 针刺干预海洛因脑损伤效应的实验研究

细胞凋亡是神经细胞死亡的主要形式。已有研究证实,海洛因复吸大鼠脑海马区和 VTA 区神经元细胞出现大量凋亡[21] [22]。有实验研究发现,海洛因作为外源性毒素,成瘾后可导致脑神经细胞凋亡。实验过程中发现 TUNEL 标记的海马和 VTA 区凋亡神经细胞核致密、浓聚,呈棕黄色染色。对照组海马和 VTA 区凋亡神经细胞罕有,细胞核染色大多数呈现为椭圆形浅蓝色,或为圆形浅蓝色。海洛因复吸组海马和 VTA 区凋亡神经细胞较对照组显著增加,细胞核染色大部分为棕黄色或黄色染色,在组织间隙中发现许多脑神经细胞破裂后的凋亡小体。提示海洛因成瘾可导致大鼠脑海马区和 VTA 区凋亡神经细胞数明显增加,表明长期吸食海洛因对脑神经系统及组织器官造成较大损害。海洛因成瘾+针刺组海马及 VTA 区 TUNEL 染色阳性神经细胞总数显著减少( $P < 0.01$ ),提示针刺具有抑制海洛因成瘾大鼠神经细胞凋亡的作用。

另有运用电镜观察发现[23],与正常对照组相比,海洛因成瘾组大鼠额叶(PFC)、VTA 区神经元核膜境界模糊结构不明显,粗面内质网扩张明显,核糖体少,线粒体量少,部分线粒体空泡变性。海洛因成瘾+针刺组额叶、VTA 区与海洛因成瘾组相比:核膜清楚,核糖体丰富分布均匀,线粒体丰富,少数线粒体空泡变性,粗面内质网轻度扩张。提示针刺百会、大椎穴对海洛因复吸大鼠 VTA 和 PFC 脑区神经元具有保护作用。

有研究发现[24] [25] [26],在海洛因成瘾大鼠脑海马、VTA 区中发现病理结构变化,如神经元丢失,轴突和树突变性、坏死和凋亡、细胞间质出现水肿,并发现神经元的细胞核发生溶解和消失,偶见细胞变性和细胞死亡。针刺组海马、VTA 部位神经元丢失、水肿和神经细胞凋亡显著减少,细胞轴突和树突变性、坏死减轻,细胞间质之间水肿也明显减轻,在显微镜下观察发现大多数的脑神经细胞组织结构完整,或趋近于正常的神经元细胞。

### 4. 针刺干预海洛因脑损伤作用机制的实验研究

实验研究中发现[27] [28] [29] [30],针刺对海洛因成瘾导致的脑组织损伤具有干预作用,因此有必要对其作用机制展开进一步的研究探讨。基于细胞凋亡作为神经细胞死亡的主要形式,以及针刺的调节作用是通过多种途径实现的,为此对于针刺干预海洛因脑损伤作用机制开展了多途径的研究探讨。

Bax 是促进细胞凋亡的基因, Bcl-2 为抑制细胞凋亡基因。海洛因复吸可造成额叶区、海马区中抑制细胞凋亡的 Bcl-2 表达下降,同时可以增加 Bax 的表达水平,最终使 Bax 表达过量,过量的 Bax 诱导了细胞的凋亡。针刺百会、大椎穴[31]可以增加海洛因复吸大鼠额叶区和海马区 Bcl-2 的表达水平,同时减少 Bax 的表达水平,从而抑制脑神经细胞凋亡。

在细胞凋亡的过程中, caspase-3 蛋白发挥重要作用,因 caspase-3 蛋白是凋亡过程中的最后一个环节,所以 caspase-3 蛋白的表达决定细胞凋亡反应的程度。复吸海洛因可导致 caspase-3mRNA 和蛋白表达显著上调,在显微镜下观察发现大鼠脑海马区、中脑腹侧被盖区凋亡神经细胞数显著增加,提示海洛因复吸导致大鼠脑海马、中脑腹侧被盖区神经元损伤。通过对成瘾大鼠施以针刺治疗后,发现大鼠脑海马、中脑腹侧被盖区凋亡神经细胞数显著减少,脑组织细胞损伤在一定程度上好转,大鼠脑海马区、中脑腹侧被盖区 caspase-3mRNA 和蛋白表达显著下调,表明针刺通过调节 caspase-3 的表达,抑制大鼠脑神经细胞的凋亡。对受损的脑神经细胞发挥修复和保护作用,这可能是针刺大鼠百会穴和大椎穴,调控海洛因脑

损伤重要作用之一。

有研究发现[32][33]未折叠蛋白应答(UPR)可用于保持内质网内稳态和阻止细胞凋亡。采用功能分类基因芯片技术,研究针刺干预海洛因复吸大鼠脑神经细胞损伤作用,经UPR芯片筛检发现,海洛因复吸大鼠脑海马HSP70、HSP105和Vcp下调,低于对照组和针刺组、药物组,提示海洛因复吸大鼠组织细胞处理非折叠和/或变性蛋白的能力,脑细胞自我保护作用降低。众所周知,HSP70、HSP105和Vcp属伴侣蛋白,其中最主要的伴侣蛋白是HSP70。HSP70伴侣蛋白的主要作用是通过与细胞体内的相关聚集或未反应的蛋白结合,使细胞内的错误折叠蛋白或未折叠蛋白溶解和分离,促进细胞体内聚集物的减少,清除细胞体内多余的变性蛋白。从而激活细胞体内相应酶的活性,保证细胞功能正常的发挥。针刺组HSP70、HSP105和Vcp这三个基因上调高于模型组,提示针刺调控HSP70、HSP105和Vcp有利于变异蛋白及新生蛋白进行修复或清除,保证细胞适宜的结构状态,免受海洛因/应激原的损害,表明针刺对于海洛因复吸大鼠具有潜在的保护脑细胞的作用。上述实验研究表明,针刺可以抑制海洛因成瘾大鼠神经细胞凋亡,对脑神经系统损伤发挥神经保护作用。该研究结果为针刺干预海洛因脑损伤提供科学依据。

综上所述目前毒品引起的大脑神经元损伤已经引起广泛关注,针刺可以通过多个途径调控内质网应激反应,减少神经细胞凋亡,发挥神经保护作用,本文分析近年来海洛因成瘾致脑损伤的实验研究,以及针灸干预海洛因成瘾脑损伤的研究概况,探讨针刺干预海洛因复吸大鼠脑神经细胞凋亡的作用机制,完善针灸治疗海洛因成瘾的理论,促进针灸在防治海洛因中毒性脑病的临床应用。

## 基金项目

国家自然科学基金项目(81503658); 国家自然科学基金项目(81173325)。

## 参考文献 (References)

- [1] Gardini, S. and Venneri, A. (2012) Reduced Grey Matter in the Posterior Insula as a Structural Vulnerability or Diathesis to Addiction. *Brain Research Bulletin*, **87**, 205-211.
- [2] Kumar, N., Bhalla, M.C., Frey, J.A., et al. (2015) Intraparenchymal Hemorrhage after Heroin Use. *American Journal of Emergency Medicine*, **33**, 1109.e3-4.
- [3] 尹恕, 潘速跃, 周亮, 吕田明, 罗一峰. 陆兵勋海洛因海绵状白质脑病病理分析[J]. 南方医科大学学报, 2007, 27(6): 881-883.
- [4] Haselhort, R., Dursteler-Mac Farland, K.M., Scheffler, K., Ladewig, D., Muller-spahn, F., Stohler, R., Seeling, J. and Seifritz, E. (2002) Frontocortical N-Acetylaspartate Reduction Associated with Long-Term IV Heroin Use. *Neurology*, **58**, 305. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.2.305>
- [5] 黄帆. 毒品戒断后出现广泛中枢神经系统损害[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2001, 27(1): 42-43.
- [6] Chuang, C.H., Hsu, Y.C., Wang, C.C., et al. (2013) Cerebral Blood Flow and Apoptosis-Associated Factor with Electroacupuncture in a Traumatic Brain Injury Rat Model. *Acupuncture in Medicine*, **31**, 395-403. <https://doi.org/10.1136/acupmed-2013-010406>
- [7] Tang, W.C., Hsu, Y.C., Wang, C.C., et al. (2016) Early Electroacupuncture Treatment Ameliorates Neuroinflammation in Rats with Traumatic Brain Injury. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **16**, 470. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1457-6>
- [8] Shi, Y., Quan, R., Li, C., et al. (2016) The Study of Traditional Chinese Medical Elongated-Needle Therapy Promoting Neurological Recovery Mechanism after Spinal Cord Injury in Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **187**, 28-41.
- [9] Renfu, Q., Rongliang, C., Mengxuan, D., et al. (2014) Anti-Apoptotic Signal Transduction Mechanism of Electroacupuncture in Acute Spinal Cord Injury. *Acupuncture in Medicine*, **32**, 463-471. <https://doi.org/10.1136/acupmed-2014-010526>
- [10] Hou, X., Zhang, R., Lv, H., et al. (2014) Acupuncture at Baihui and Dazhui Reduces Brain Cell Apoptosis in Heroin Readdicts. *Neural Regeneration Research*, **9**, 164-170. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.125345>
- [11] Zhang, Y., Lan, R., Wang, J., et al. (2015) Acupuncture Reduced Apoptosis and Up-Regulated BDNF and GDNF Expression in Hippocampus Following Hypoxia-Ischemia in Neonatal Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **172**, 124-



132.

- [12] Guo, H.D., Zhu, J., Tian, J.X., *et al.* (2016) Electroacupuncture Improves Memory and Protects Neurons by Regulation of the Autophagy Pathway in a Rat Model of Alzheimer's Disease. *Acupuncture in Medicine*, **34**, 449-456. <https://doi.org/10.1136/acupmed-2015-010894>
- [13] Lin, R., Chen, J., Li, X., *et al.* (2016) Electroacupuncture at the Baihui Acupoint Alleviates Cognitive Impairment and Exerts Neuroprotective Effects by Modulating the Expression and Processing of Brain-Derived Neurotrophic Factor in APP/PS1 Transgenic Mice. *Molecular Medicine Reports*, **13**, 1611-1617.
- [14] Liu, F., Jiang, Y.J., Zhao, H.J., *et al.* (2015) Electroacupuncture Ameliorates Cognitive Impairment and Regulates the Expression of Apoptosis-Related Genes Bcl-2 and Bax in Rats with Cerebral Ischaemia-Reperfusion Injury. *Acupuncture in Medicine*, **33**, 478-484. <https://doi.org/10.1136/acupmed-2014-010728>
- [15] 王念, 张荣军, 侯晓蓉, 等. 针刺对海洛因复吸大鼠脑神经细胞凋亡的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2013, 32(5): 44-48.
- [16] Upadhyay, J., Maleki, N., Potter, J., *et al.* (2010) Alterations in Brain Structure and Functional Connectivity in Prescription Opioid-Dependent Patients. *Brain*, **133**, 2098-2114. <https://doi.org/10.1093/brain/awq138>
- [17] 罗良鸣, 刘建锋, 龚群, 等. 海洛因依赖对大鼠杏仁核突触数量及结构的影响[J]. 中国法医学杂志, 2016, 31(2): 134-136.
- [18] 韦献良, 叶峻, 周燕. 海洛因成瘾大白鼠脑内神经元凋亡的超微结构观察[J]. 广西医科大学学报, 2004, 21(1): 31-33.
- [19] 李一欣, 梁文妹. 海洛因依赖大鼠中脑腹侧被盖区  $\beta$ -EP 的表达[J]. 贵阳医学院学报, 2013, 38(5): 458-460.
- [20] 皮明山, 吴钰祥, 茹琴, 等. 常见毒品对大脑神经元损伤的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2014, 9(1): 63-67.
- [21] 杨玲, 张更生, 赵鑫. 海洛因依赖者抑制控制功能的损伤机制及其可逆性[J]. 心理科学进展, 2014, 22(3): 439-447.
- [22] Pu, H., Wang, X., Zhang, J., *et al.* (2015) Cerebellar Neuronal Apoptosis in Heroin-Addicted Rats and ITS Molecular Mechanism. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 8260-8267.
- [23] Tan, M., Li, Z., Ma, S., *et al.* (2013) Heroin Activates Bim via c-Jun N-Terminal Kinase/c-Jun Pathway to Mediate Neuronal Apoptosis. *Neuroscience*, **233**, 1-8.
- [24] 蔡兴慧, 宋小鸽, 张荣军, 等. 针刺对海洛因复吸大鼠脑神经元超微结构变化的影响[J]. 中国药物依赖性杂志, 2012, 21(1): 26-29.
- [25] Wei, Z., Wang, Y., Zhao, W., *et al.* (2017) Electro-Acupuncture Modulates L1 Adhesion Molecule Expression after Mouse Spinal Cord Injury. *The American Journal of Chinese Medicine*, **45**, 37-52. <https://doi.org/10.1142/S0192415X17500045>
- [26] Lu, K.W., Yang, J., Hsieh, C.L., *et al.* (2016) Electroacupuncture Restores Spatial Learning and Downregulates Phosphorylated N-methyl-D-aspartate Receptors in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Acupuncture in Medicine*, **2015**, Article ID: 011041.
- [27] Zhang, M., Xu, G.H., Wang, W.X., *et al.* (2017) Electroacupuncture Improves Cognitive Deficits and Activates PPAR- $\gamma$  in a Rat Model of Alzheimer's Disease. *Acupuncture in Medicine*, **35**, 44-51. <https://doi.org/10.1136/acupmed-2015-010972>
- [28] Shi, G.X., Wang, X.R., Yan, C.Q., *et al.* (2015) Acupuncture Elicits Neuroprotective Effect by Inhibiting NADPH Oxidase-Mediated Reactive Oxygen Species Production in Cerebral Ischaemia. *Scientific Reports*, **5**, 17981.
- [29] Wan, F., Niu, X., Song, Y.L., *et al.* (2016) The Role of Chinese Herbs and Acupuncture on the Inflammation Reaction after Cerebral Ischemia. *Current Pharmaceutical Design*, **22**, 709-719. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151204001348>
- [30] Chen, B., Tao, J., Lin, Y., *et al.* (2015) Electro-Acupuncture Exerts Beneficial Effects against Cerebral Ischemia and Promotes the Proliferation of Neural Progenitor Cells in the Cortical Peri-Infarct Area through the Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, **36**, 1215-1222. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2334>
- [31] Hou, X., Zhang, R., Lv, H., *et al.* (2014) Acupuncture at Bai Hui and Da Zhui Reduces Brain Cell Apoptosis in Heroin Readdicts. *Neural Regeneration Research*, **2**, 164-170.
- [32] 周雪琼, 贺凌飞, 余日安. 内质网应激及未折叠蛋白反应通路研究进展[J]. 中国职业医学, 2012, 39(3): 264-267.
- [33] 王硕, 孟庆华, 秦秀德. 内质网应激与细胞凋亡[J]. 热带医学杂志, 2012, 12(5): 632-635.

**期刊投稿者将享受如下服务：**

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[tcm@hanspub.org](mailto:tcm@hanspub.org)