

基于数据挖掘探讨针灸治疗颤证核心穴位的作用机制

董志源, 王玉琳*

黑龙江中医药大学第二临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年5月21日; 录用日期: 2026年7月20日; 发布日期: 2026年7月31日

摘要

目的: 采用数据挖掘方法分析针灸治疗颤证的组穴规律及核心穴方的分子机制, 为临床选穴与机制研究提供参考。方法: 检索PubMed、CNKI等数据库, 建立针灸处方数据库, 利用SPSS Modeler进行关联规则分析获取核心穴方; 运用Cytoscape、String数据库及Metascape工具, 构建穴位-靶点-疾病网络、蛋白质互作网络, 并进行GO与KEGG富集分析。结果: 纳入227篇文献, 核心穴方为百会、风池、四神聪、太冲、合谷、曲池、阳陵泉、三阴交、足三里。共获得潜在治疗靶点649个, 与颤证交集靶点110个; 经PPI拓扑分析提取核心靶点(如AKT1、BDNF、TNF、TP53、IL1B、SNCA等)。富集分析表明, 核心穴方主要作用于神经退行性疾病、帕金森病、神经活性配体-受体相互作用等通路, 涉及突触信号传递、膜电位调节、神经元凋亡及氧化应激等生物过程。结论: 针灸治疗颤证的核心穴方通过多靶点、多通路协同发挥治疗作用, 为临床选穴及机制研究提供了理论基础。

关键词

针灸, 颤证, 数据挖掘, 网络针灸学, 机制预测

Exploring the Mechanism of Core Acupoints in Acupuncture Treatment for Tremor Syndrome Based on Data Mining

Zhiyuan Dong, Yulin Wang*

The Second Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 董志源, 王玉琳. 基于数据挖掘探讨针灸治疗颤证核心穴位的作用机制[J]. 中医学, 2026, 15(7): 322-336.
DOI: 10.12677/tcm.2026.157394

Received: May 21, 2026; accepted: July 20, 2026; published: July 31, 2026

Abstract

Objective: To analyze the acupoint combination rules of acupuncture for tremor syndrome (chanzheng) using data mining methods and to explore the molecular mechanisms of the core acupoint formula, providing a reference for clinical acupoint selection and mechanistic research. **Methods:** Relevant literature was retrieved from databases including PubMed and CNKI to establish an acupuncture prescription database. Association rule analysis was performed using SPSS Modeler to identify the core acupoint formula. Cytoscape, the String database, and Metascape were used to construct an acupoint-target-disease network and a protein-protein interaction network, followed by GO and KEGG enrichment analyses. **Results:** A total of 227 articles were included. The core acupoint formula consisted of Baihui (GV20), Fengchi (GB20), Sishencong (EX-HN1), Taichong (LR3), Hegu (LI4), Quchi (LI11), Yanglingquan (GB34), Sanyinjiao (SP6), and Zusanli (ST36). A total of 649 potential therapeutic targets were identified, among which 110 intersected with tremor syndrome. Core targets (e.g., AKT1, BDNF, TNF, TP53, IL1B, SNCA) were extracted through topological analysis of the PPI network. Enrichment analysis showed that the core acupoint formula mainly acts on pathways such as neurodegeneration, Parkinson's disease, and neuroactive ligand-receptor interaction, involving biological processes including synaptic signaling, membrane potential regulation, neuronal apoptosis, and oxidative stress. **Conclusion:** The core acupoint formula of acupuncture for tremor syndrome exerts therapeutic effects through multi-target and multi-pathway synergistic actions, providing a theoretical basis for clinical acupoint selection and mechanistic research.

Keywords

Acupuncture, Tremor Syndrome, Data Mining, Network Acupuncture, Mechanism Prediction

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

颤证(tremor syndrome)是以头部或肢体不自主摇动、颤动为主要表现的病证[1]。《素问·至真要大论》记载“……诸风掉眩皆属于肝”中的“掉”即指颤震,《素问·脉要精微论》则提出“行则振掉”与髓虚相关。中医学认为颤证病位在脑髓与脊髓[2][3],初期可见头手微颤,进展则现肢体拘挛,甚则丧失自理能力。颤证的疾病范围涵盖特发性震颤、帕金森病等锥体外系疾病,以及代谢性疾病伴发的震颤症状。目前对于特发性震颤与帕金森病的治疗以药物为主,但其现有药物效果不显著且长期服用会伴有一定程度的副作用,针灸作为治疗颤证的一种代替疗法疗效确切且副作用小[4][5]。针灸治疗颤证的选穴是基于中医学理论和临床过程中长期经验积累得出的,但由于穴位与病症的关系复杂同时各医家选穴各有差异,难以确定较为统一的选穴规律,且针灸是通过多靶点、多通路共同调控人体系统,故本研究通过数据挖掘和网络针灸学的方法,为针灸治疗颤证提供从经验选穴转变为机制阐述的铺垫[6]。本研究通过筛选针灸干预颤证的文献核心穴方及其潜在作用靶点,基于“腧穴-靶点-颤证”多维生物网络关联体系,运用网络拓扑学方法探析其发挥效应的潜在分子机制,以期为今后颤证的基础研究开拓思路,为临床治疗提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 数据来源与检索策略

通过检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、Web of Science 数据库的文献,检索时间限定为1983年1月1日至2025年2月1日。中文检索词包括“颤症”“颤证”“震颤”“特发性震颤”“震颤麻痹”“帕金森”“针灸”“针刺”“艾灸”“电针”,英文检索词包括“tremor”“Essential tremor”“Parkinson's disease”“acupuncture”。中文数据库采用主题词“颤症”“颤证”“震颤”“特发性震颤”“震颤麻痹”“帕金森”与全文“针灸”“针刺”“艾灸”“电针”结合检索。

2.2. 文献纳入与排除标准

纳入标准:①符合颤证中西医诊断标准;②研究类型为针灸治疗颤证的随机对照试验、临床观察、病例报告、验案或理论探讨中的临床验案;③干预以针灸疗法或针灸联合其他疗法为主;④含具体穴位名称、疗效确切且处方完整。排除标准:①患者诊断不符;②针灸处方穴位缺失或不完整;③诊断与治疗方案不明确;④无针灸治疗、以针灸为辅或资料缺失影响判断;⑤同一作者/团队高度重复数据仅保留最新或最完整版本;⑥综述及动物实验类文献。

2.3. 建立针灸颤证处方数据库与标准化数据处理

由研究者通过EndNote软件联合人工去重后,依据纳排标准对文献进行标题和摘要初筛及全文复核。由研究者将数据录入WPS Office Excel软件,经数据清洗剔除重复条目,构建Excel针灸颤证处方数据库。参考国家标准《经穴名称与定位》[7](GB/T 12346-2021)、《经外奇穴名称与定位》[8](GB/T 40997-2021)及《经络腧穴学》[9]对腧穴名称及归经进行标准化处理,如“人中”统一为“水沟”等,未收录腧穴归类为经验穴。

2.4. 数据挖掘分析

将针灸治疗颤证的处方数据库导入R语言,使用readxl包和openxlsx包等分析腧穴处方的频次及频率、归经、分布部位、特定穴使用情况;采用SPSS Modeler 18.0软件对方剂进行关联规则分析,使用Apriori算法对高频核心腧穴进行建模,采用R包arules和arules Viz实现Apriori算法的关联规则分析的可视化,挖掘核心穴方。

2.5. 挖掘核心穴方靶点与建立核心穴方靶点库

以核心穴方中的腧穴名称及“实验”“靶点蛋白”“机制”“分子”等为检索词,在1.1中所述的中文数据库内进行检索,检索时限自建库至2025年3月1日。分别建立各个核心穴位与对应靶点数据库,入库条件:(1)研究穴位:选取核心穴方中1个或多个腧穴,未涉及其他穴位及药物或其他疗法联合治疗的;(2)研究类型:动物实验研究;(3)结局指标:作用靶点明确,且其结果显示变化有统计学差异。提取靶点后需经Uniprot(<http://www.uniprot.org/>)数据库校正以得到已经验证的且为人源的标准化基因名称。

2.6. 核心穴方干预颤证的潜在靶点获取及网络构建

以“tremor”为关键词,在Gene Cards(<https://www.genecards.org/>)数据库中检索,为获得相关性更高的疾病靶点,筛选相关性分数 ≤ 2 倍中位数的靶点,并检索TTD(<http://db.idrblab.net/ttd/>)、DisGeNET(<https://disgenet.com/>)、OMIM(<https://www.omim.org/>)、PharmGKB(<https://www.pharmgkb.org/>)将穴位靶点和疾病靶点输入Evenn(<http://www.ehbio.com/test/venn/#/>)平台获得交集靶点,即为核心穴方干预颤证的

潜在靶点。

2.7. 蛋白质相互作用(PPI)网络构建

运用 STRING12.0 数据库获取 PPI 信息, 物种限定为“Homo sapiens”, 设置最低交互分数为“高置信度(0.700)”并隐藏网络中断开的靶点, 将得到的 PPI 网络关系, 导入 Cytoscape 3.10.3 软件并借助其插件 CytoNCA 进一步筛选核心蛋白靶点。

2.8. 基因本体(GO)功能富集和 KEGG 通路富集分析

通过 Metascape 在线分析平台(<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>)进行 KEGG 通路富集分析及 GO 富集分析, 再将分析结果数据利用微生信平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制可视化图。选取显著性水平排名前 10 位的 KEGG 通路以及 GO 功能进行可视化展示。

2.9. 针灸干预颤证的“颤证-核心穴方-核心靶点-通路”网络分析

将核心靶点导入 Metascape 平台通路分析, 平台中根据成员相似性将其进行分组到聚类中, Kappa 评分在对扩充的术语执行分层聚类时用作相似性指标, 相似度为 > 0.3 的子树被视为一个聚类, 选择分类中最具统计意义的术语来表示该分类。将得到的聚类代表通路数据导入 Cytoscape 3.10.3 软件中, 构建“颤证-核心穴方-核心靶点-通路”网络。

3. 结果

3.1. 文献检索结果

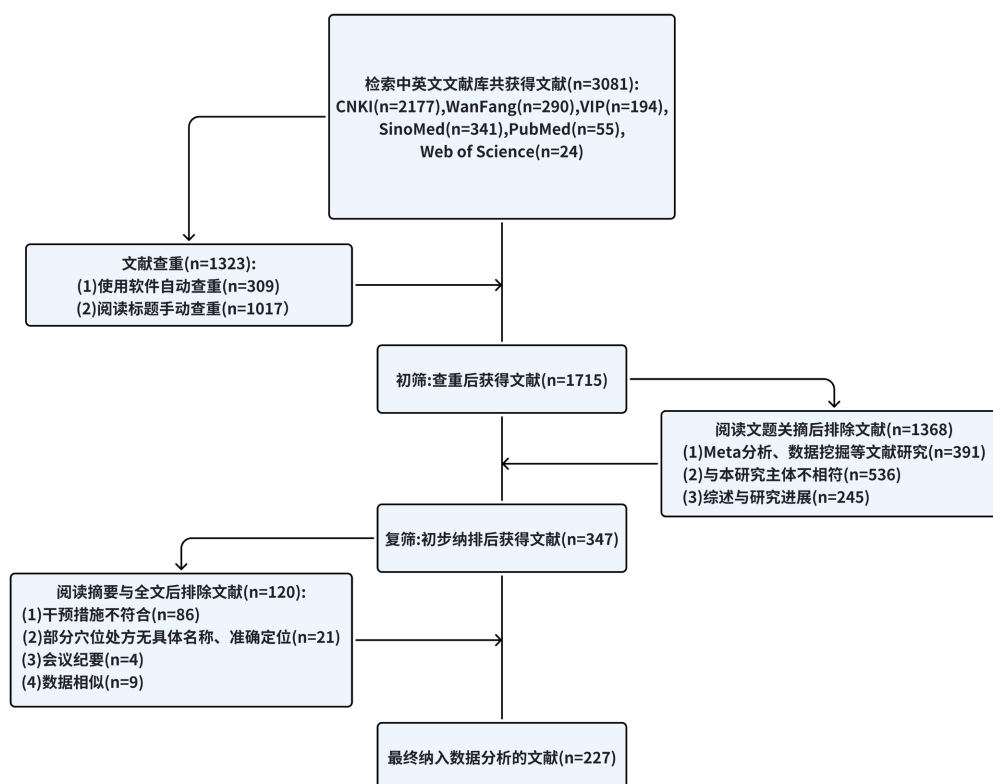


Figure 1. Literature screening process for acupuncture treatment of tremor syndrome

图 1. 针灸治疗颤证的文献筛选流程

本研究初步检索文献共本研究初步检索共获得相关文献 3081 篇, 包括中文文献 3041 篇, 英文文献 40 篇。根据纳入、排除标准进行筛选后最终纳入 227 篇文献, 其中中文文献 227 篇, 英文文献 0 篇。文献筛选流程见图 1。

3.2. 高频腧穴分析

Table 1. Frequency, specific acupoints, and locations of high-frequency acupoints (frequency ≥ 20) in acupuncture treatment for tremor syndrome

表 1. 针灸治疗颤证的高频穴位频次、特定穴、部位(频次 ≥ 20)

序号	腧穴	腧穴频次		特定穴	部位
		频数	频率		
1	太冲	139	6.20%	输穴	下肢部
2	合谷	130	5.80%	原穴	上肢部
3	风池	124	5.53%	足少阳、阳维脉交会穴	颈项部
4	百会	113	5.04%	常规腧穴	头面部
5	三阴交	83	3.70%	足三阴经交会穴	下肢部
6	足三里	81	3.61%	合穴, 胃下合穴	下肢部
7	曲池	75	3.34%	合穴	上肢部
8	舞蹈震颤区	74	3.30%	常规腧穴	头面部
9	阳陵泉	72	3.21%	合穴, 胆下合穴, 筋会	下肢部
10	四神聪	71	3.17%	常规腧穴	头面部
11	太溪	62	2.76%	原穴, 输穴	下肢部
12	外关	38	1.69%	络穴, 八脉交会穴	上肢部
13	风府	36	1.60%	常规腧穴	头面部
14	内关	35	1.56%	络穴, 八脉交会穴	上肢部
15	血海	35	1.56%	常规腧穴	下肢部
16	印堂	32	1.43%	常规腧穴	头面部
17	运动区	32	1.43%	常规腧穴	头面部
18	肾俞	30	1.34%	肾背俞穴	腰部
19	肝俞	28	1.25%	肝背俞穴	腰部
20	神庭	27	1.20%	常规腧穴	头面部
21	天柱	27	1.20%	常规腧穴	颈项部
22	水沟	25	1.11%	常规腧穴	头面部
23	大椎	24	1.07%	督脉, 手足三阳经交会穴	颈项部
24	关元	24	1.07%	小肠募穴	腹部
25	气海	24	1.07%	常规腧穴	腹部
26	丰隆	22	0.98%	络穴	下肢部
27	手三里	22	0.98%	常规腧穴	上肢部
28	完骨	22	0.98%	足少阳、足太阳经交会穴	头面部
29	阴陵泉	22	0.98%	合穴	下肢部
16	印堂	32	1.43%	常规腧穴	头面部

针灸治疗颤证的高频腧穴包括太冲、合谷、风池、百会、三阴交、足三里、曲池、舞蹈震颤区、阳陵泉、四神聪等, 其中使用频次前 5 位依次为太冲(139 次, 6.20%)、合谷(130 次, 5.80%)、风池(124 次, 5.53%)、百会(113 次, 5.03%)、三阴交(83 次, 3.71%)。前 29 位腧穴的频次、特定穴位及分布见表 1。桑基图显示, 除常规选穴外, 针灸治疗颤证善用原穴、合穴、输穴, 侧重督脉、足少阳胆经、手阳明大肠经及经验穴, 多取头面、上肢及下肢腧穴, 见图 2。

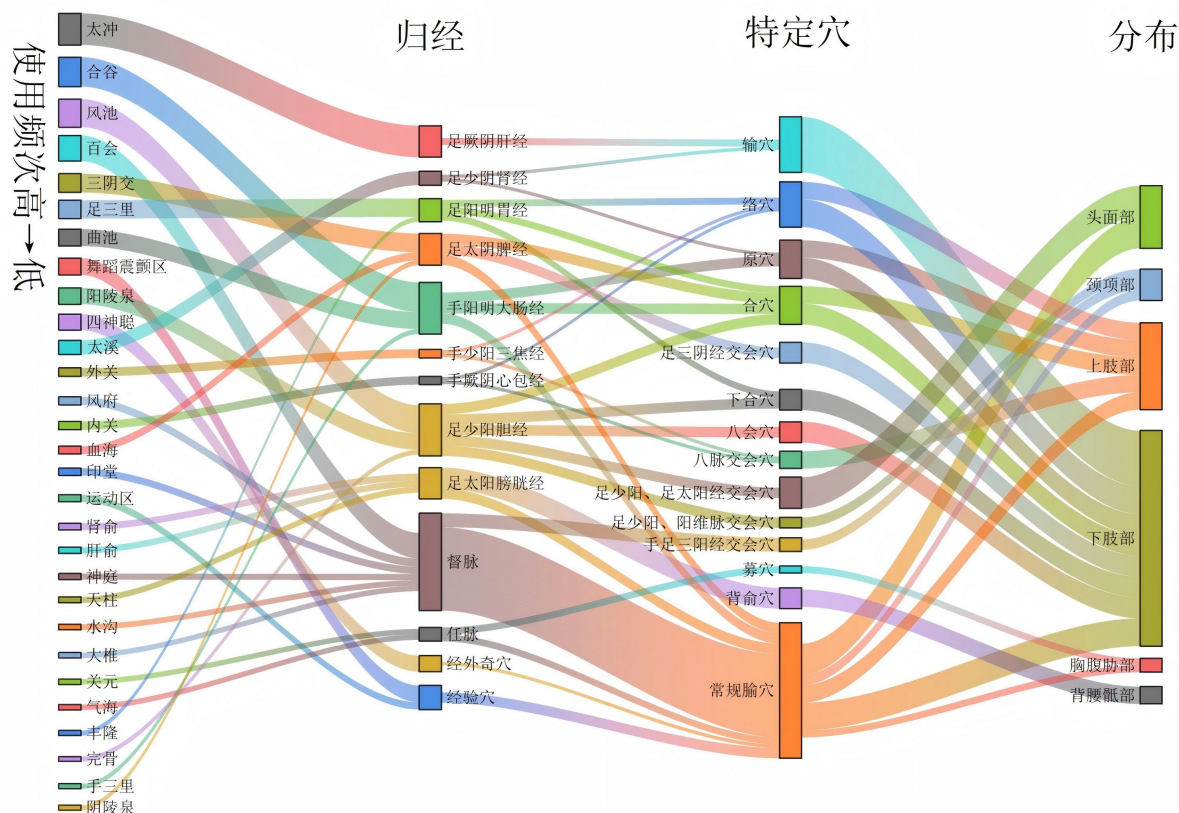


Figure 2. Sankey diagram of meridian tropism, specific acupoints, and distribution of the top 29 acupoints (frequency ≥ 20 times) in acupuncture prescriptions for tremor syndrome

图 2. 针灸治疗颤证处方使用频次前 29 位(频次 ≥ 20 次)归经、特定穴、分布桑基图

3.3. 关联规则分析结果

(1) 高频穴组关联规则分析

在大数据背景下, 通过置信度(反映前项出现时后项的概率)、支持度(反映前后项共现概率)及提升度等指标, 可挖掘腧穴配伍中的复杂关联。采用 SPSS Modeler 18.0 的 Apriori 算法(支持度 $\geq 15\%$, 置信度 $\geq 80\%$, 最大前项数 5), 共获得 101 条关联规则, 支持度排名前 30 的规则见表 2; 关联规则的可视化结果见图 3(A) (由 arules Viz 包绘制)。

(2) 基于 Apriori 算法的核心穴方发现

通过设定支持度与置信度阈值, 可排除弱关联干扰, 构建强关联规则集。在高频穴组基础上, 进一步将置信度设为 85%, 分别取支持度 17%和 20%进行核心穴方分析, 并制作关联规则可视化图(图 3(B)、图 3(C))。结果显示, 随支持度与置信度提高, 外围腧穴减少, 规则可靠性增强。当置信度为 85%、支持度为 20%时, 获得由太冲、合谷、百会、风池、三阴交、曲池、足三里、阳陵泉、四神聪组成的核心

穴方。

Table 2. Association rule analysis of core acupoints in acupuncture treatment for tremor syndrome
表 2. 针灸治疗颤证核心腧穴关联规则分析

后项	前项	共现频次	支持度%	置信度%	提升度
太冲	合谷	130	57.269	89.231	1.457
合谷	风池 - 太冲	88	38.767	86.364	1.508
太冲	风池 - 合谷	87	38.326	87.356	1.427
太冲	百会 - 合谷	82	36.123	86.585	1.414
合谷	曲池	75	33.04	85.333	1.49
太冲	三阴交 - 合谷	64	28.194	90.625	1.48
合谷	阳陵泉 - 太冲	61	26.872	85.246	1.489
合谷	足三里 - 太冲	61	26.872	85.246	1.489
合谷	四神聪 - 风池	60	26.432	86.667	1.513
风池	四神聪 - 合谷	60	26.432	86.667	1.587
太冲	四神聪 - 合谷	60	26.432	88.333	1.443
合谷	曲池 - 太冲	60	26.432	88.333	1.542
合谷	百会 - 风池 - 太冲	60	26.432	86.667	1.513
合谷	四神聪 - 太冲	58	25.551	91.379	1.596
太冲	足三里 - 合谷	58	25.551	89.655	1.464
太冲	阳陵泉 - 合谷	57	25.11	91.228	1.49
风池	四神聪 - 百会	56	24.67	87.5	1.602
太冲	四神聪 - 风池 - 合谷	52	22.907	86.538	1.413
合谷	曲池 - 百会	51	22.467	86.2745	1.506
合谷	太溪 - 太冲	50	22.026	90	1.572
太冲	三阴交 - 百会	49	21.586	89.796	1.466
合谷	四神聪 - 百会 - 风池	49	21.586	85.714	1.497
合谷	四神聪 - 风池 - 太冲	49	21.586	91.837	1.604
太冲	太溪 - 合谷	48	21.145	93.75	1.531
合谷	阳陵泉 - 百会	48	21.145	85.417	1.492
太冲	阳陵泉 - 百会	48	21.145	87.5	1.429
太冲	阳陵泉 - 风池	48	21.145	87.5	1.429
风池	四神聪 - 百会 - 合谷	47	20.705	89.362	1.636
太冲	四神聪 - 百会 - 合谷	47	20.705	85.106	1.39
太冲	舞蹈震颤区 - 合谷	46	20.264	89.13	1.456

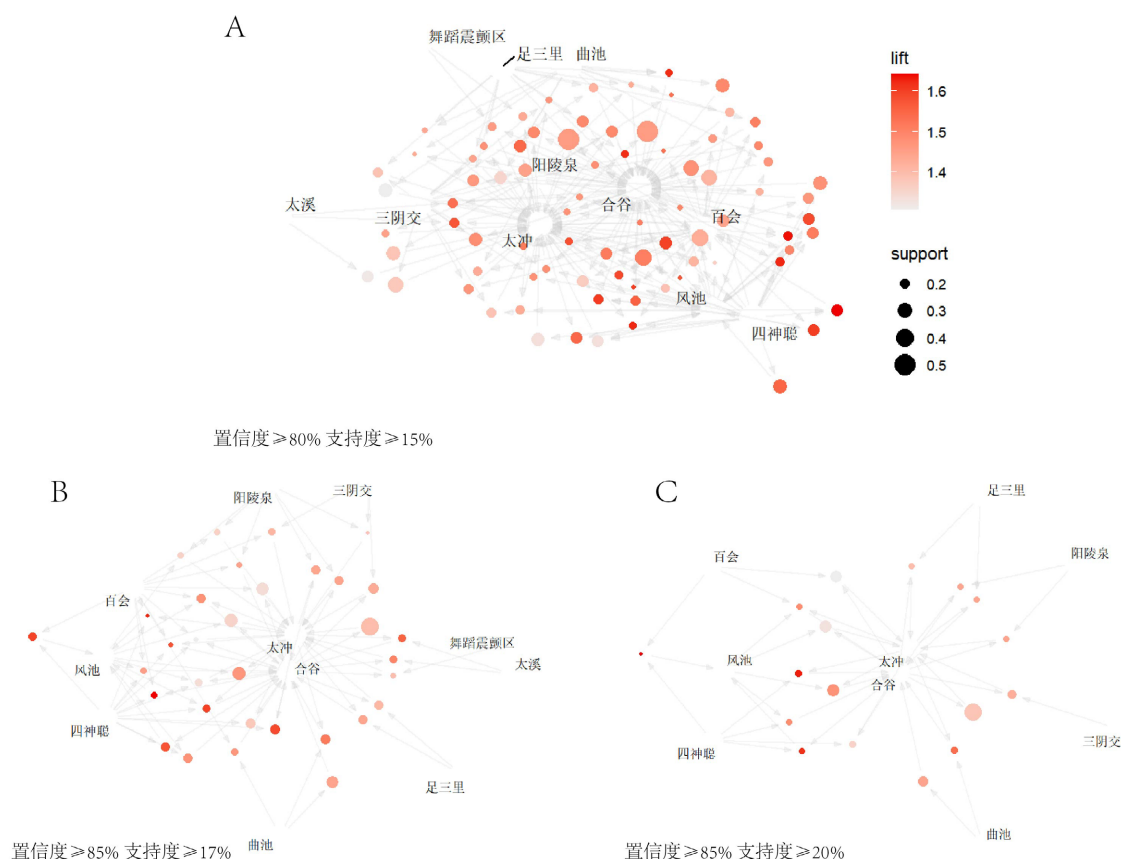


Figure 3. Bubble chart of association rules and analysis of core acupoint prescriptions
图 3. 关联规则气泡图及核心穴方分析图

3.4. 核心穴方干预颤证的靶点

在 Genecards 数据库中得到颤证相关靶点 11,203 个, 筛除相关性分数 ≤ 2.8814 的靶点得到 975 个靶点, 同时通过 TTD 数据库未查询到相关靶点, OMIM 数据库补充了 37 个, Disgenet 数据库补充了 66 个, PharmGKB 数据库补充 2 个, 最终获取颤证靶点共 1013 个。取其与核心穴方的 649 个靶点的交集, 见图 4(A), 最终获得针灸核心穴方干预颤证的潜在靶点 110 个。

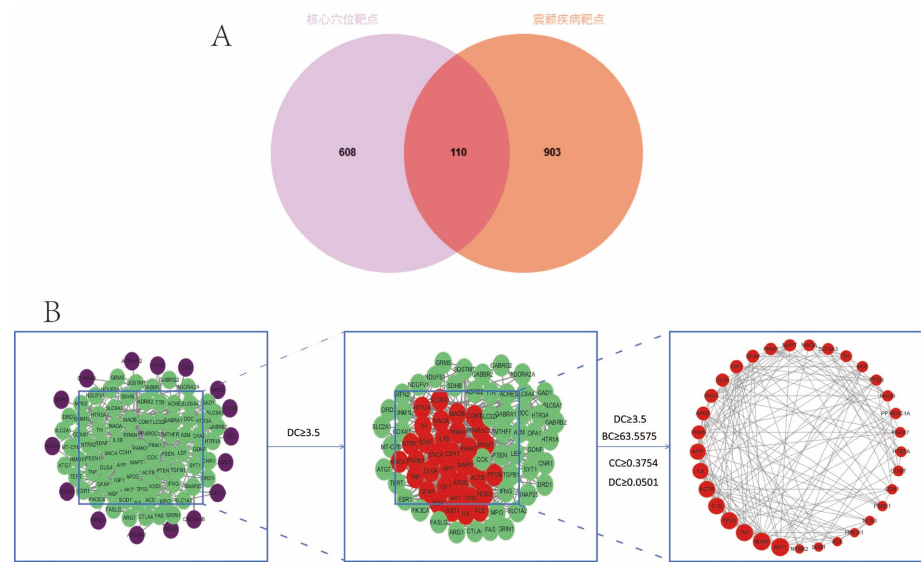
3.5. PPI 网络构建

基于核心穴方干预颤证的靶点, 利用 STRING 12.0 数据库获得 PPI 网络(110 个节点、416 条边, 平均节点度 7.56, 平均局部聚类系数 0.464)。将网络数据导入 Cytoscape 3.10.3, 通过 CytoNCA 以 DC、BC、CC、EC 大于各自中位数为标准筛选核心靶点: 先以 $DC \geq 3.5$ 初步筛选, 再以 $DC \geq 7$ 、 $BC \geq 63.56$ 、 $CC \geq 0.3754$ 、 $EC \geq 0.0501$ 进一步筛选, 获得 34 个核心靶点。度值排名前 15 的关键靶点为 AKT1、BDNF、TNF、TP53、IL1B、ACTB、IL6、APP、PRKN、APOE、SNCA、DLG4、IGF1、GFAP、PINK1 (见图 4(B))。

3.6. 基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

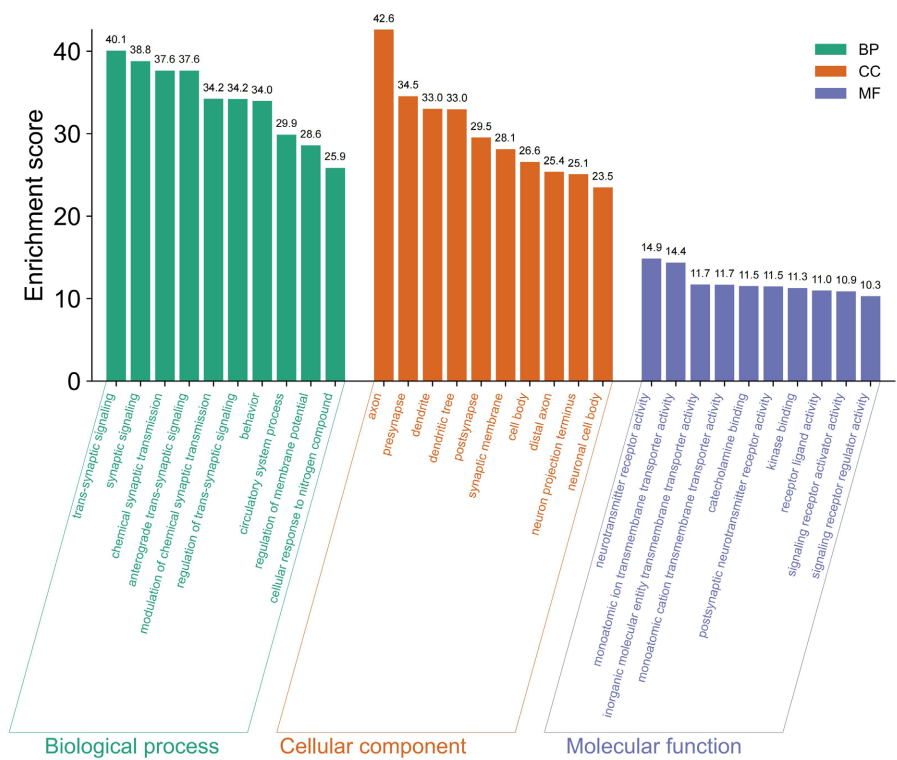
将 110 个共同靶点导入 Metascape 数据库(物种 *H. sapiens*, Min Overlap = 3, $P < 0.01$), 进行 GO 和 KEGG 富集分析。GO 分析获得 1490 个生物过程(BP)、145 个细胞组分(CC)、156 个分子功能(MF), BP 主要富集于突触信号传导、神经行为及膜电位调控等; 按 P 值排序取前 10 项可视化(图 5)。KEGG 分析

获得 172 条通路($P < 0.01$), 前 10 位可视化(图 6)。针灸治疗颤证主要富集于神经退行性疾病途径、帕金森病通路及 MAPK 信号通路。



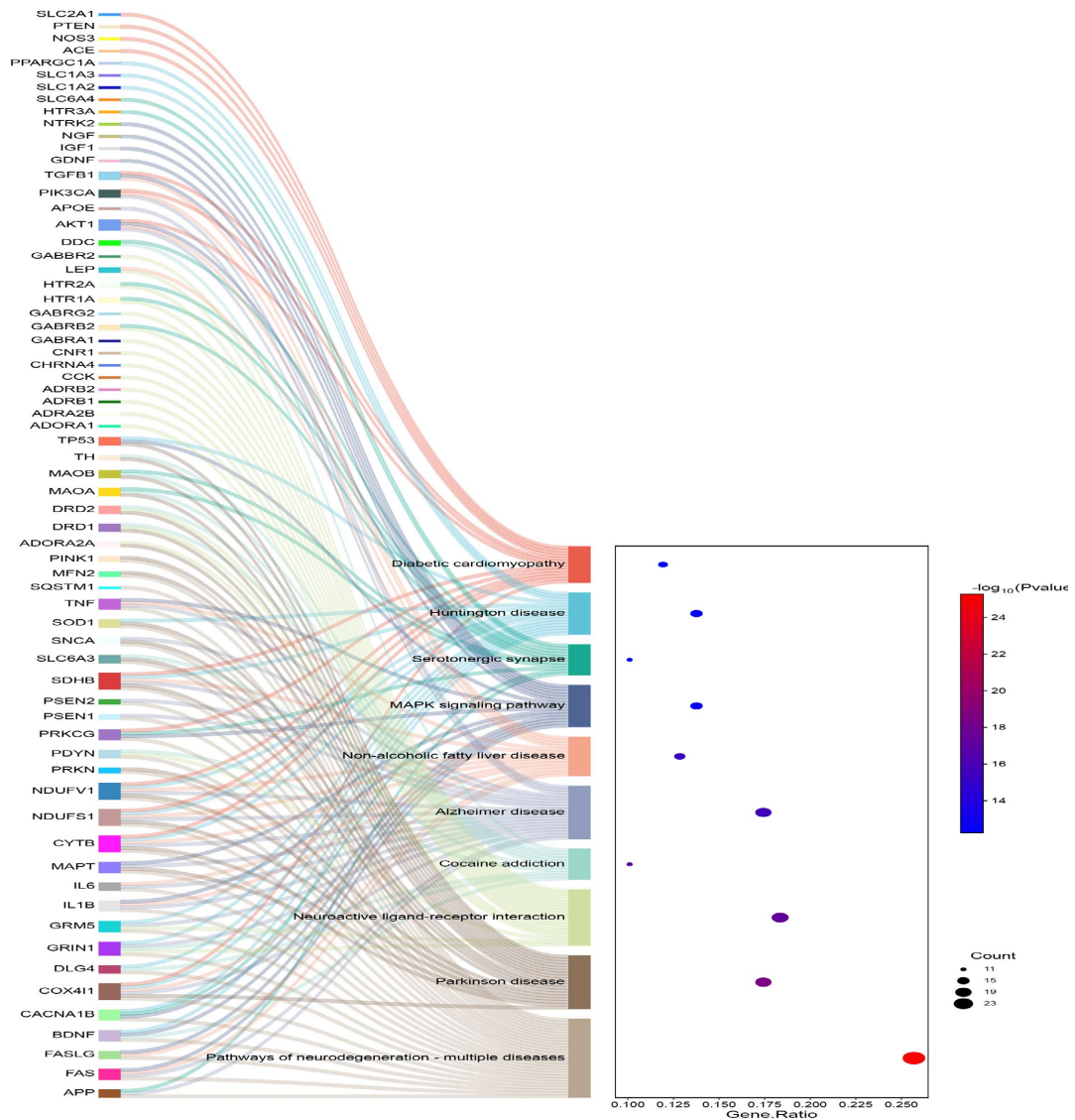
注：图 A 为核心穴位靶点与颤证靶点韦恩图，图 B 为 PPI 蛋白互作网络核心蛋白筛选过程。

Figure 4. Screening of intersection targets of core acupoints and tremor syndrome, and screening of PPI core proteins
图 4. 核心穴位 - 颤证交集靶点筛选与 PPI 核心蛋白筛选



注：GO 富集(BP, 生物过程、CC, 细胞组分、MF, 分子过程)。

Figure 5. Bar chart of GO enrichment analysis for BP, CC, and MF
图 5. GO 富集分析 BP、CC、MF 柱状图



注：桑基图右侧为通路，左侧为通路中关联的交集基因，水平轴代表基因比率，气泡的大小反映基因的数目，颜色深浅反应富集程度。

Figure 6. Sankey-bubble plot of KEGG enrichment analysis

图 6. KEGG 富集分析桑基气泡图

3.7. 针灸核心穴方治疗颤证的“疾病 - 核心穴方 - 核心靶点 - 通路”网络分析

将 2.5 项下核心靶点导入 Metascape 平台通路分析得到 97 个通路，分为 11 个聚类，其中具有代表性的 11 个通路，将数据导入 Cytoscape 3.10.3 软件，构建“颤证 - 核心穴方 - 核心靶点 - 通路”网络，见图 7。

4. 讨论

4.1. 高频腧穴分析

根据高频腧穴分析，太冲、合谷、风池为治疗颤证的常用穴。太冲(肝经原穴)可平肝熄风，《针灸大

成》载其治“手足拘挛、癱痲惊痫”，契合“风动筋急”病机；研究显示针刺帕金森小鼠太冲等穴可保护神经元、改善运动障碍[10]。合谷(大肠经原穴)能调和气血、舒筋止颤，电针可激活 PI3K/Akt 通路抑制凋亡、调节多巴胺水平改善神经传递[11]；太冲与合谷(四关穴)阴阳相济、气血互调，可提高多巴胺含量、促进神经营养因子合成[12]。风池善治“头风震颤”，可疏泄肝胆风火、通调脑络；针灸风池、百会、舞蹈震颤区能通过调节小脑 - 丘脑 - 皮层通路改善震颤[13]。

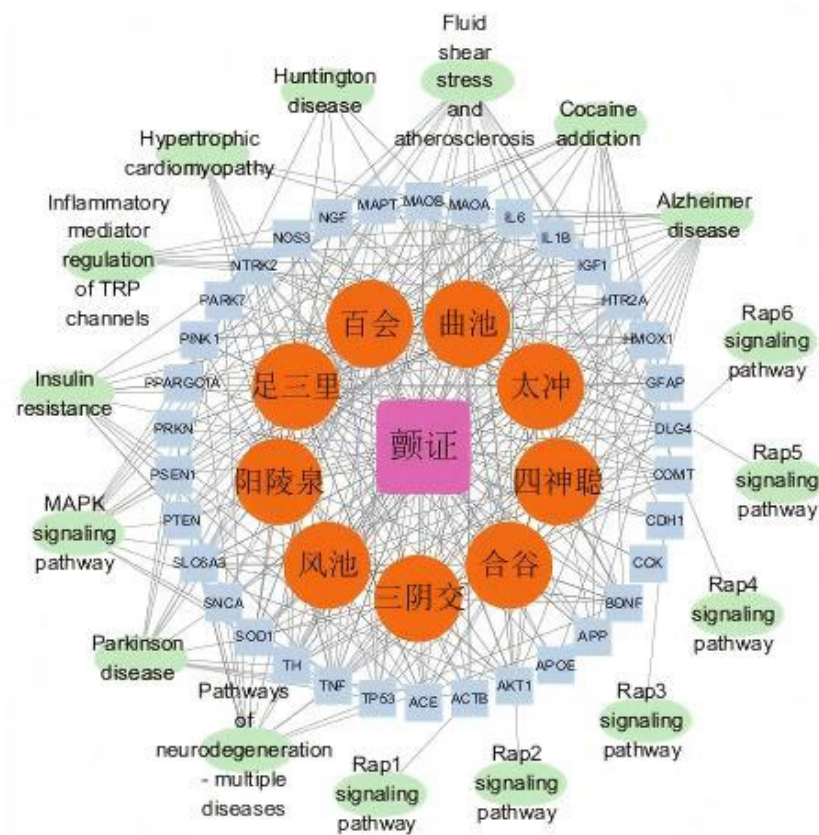


Figure 7. Network diagram of “disease-acupoint-target-pathway” for acupuncture treatment of tremor syndrome
图 7. 针灸治疗颤证“疾病 - 穴位 - 靶点 - 通路”网络图

4.2. 关联规则分析

关联规则分析结果显示，置信度高于 85% 的高频组合均为四肢与头部的配伍，体现了远近配穴、同名经配穴、原合配穴核心原则，同时突出肝胆经调节和上下肢远端联动的规律。如太冲与合谷几乎贯穿所有高置信度组合(“开四关”组合)，体现肝经疏泄与大肠经通络的协同作用。风池与四神聪高频组合，风池属足少阳胆经，位于项后，气血上达脑窍之枢纽。刺激四神聪可激发督脉与膀胱经之气。风池与四神聪配伍可改善脑部气血运行，濡养髓海。这些配穴策略共同指向“平肝熄风、疏通经络”的治疗核心，符合中医对颤证(如帕金森病)的“肝风内动”病机认识。

基于 Apriori 算法的穴位关联分析结果可见百会、风池、四神聪、合谷、太冲、曲池、三阴交、阳陵泉、足三里具有密切的关联，为针灸治疗颤证的核心组方。百会升清阳，风池平肝风，四神聪定神志，合谷疏风络，太冲熄肝风，曲池调气血，三阴交滋肝阴，阳陵泉舒筋急，足三里补气血。这九穴相配伍起到调神定志、熄风止颤、通络止痉、补益气血以治疗颤证。

4.3. 网络针灸学分析核心穴方的治疗颤证的机制

4.3.1. GO 富集分析

GO 富集分析显示, 颤证相关生物过程主要涉及突触信号传递、膜电位调节、神经行为、神经元凋亡及氧化应激等, 与神经递质受体活性和离子通道功能相关, 细胞位点主要位于轴突。突触信号及膜电位异常可能是震颤的分子基础[14]; 突触功能障碍可引发异常振荡, 经基底节 - 丘脑 - 皮层环路形成病理性运动模式[15], 而调节神经递质及神经元放电可改善运动功能[16]。轴突参与神经环路构建及神经元代谢稳态, 其运输异常会影响神经元功能[17]。综上, 颤证发病与突触信号传递及膜电位调节密切相关。

4.3.2. KEGG 富集分析

通过 KEGG 富集分析结果显示, 前三名分别是神经退行性疾病的途径 - 多种疾病通路(Pathways of neurodegeneration-multiple diseases pathway)、帕金森病通路(Parkinson disease pathway)、神经活性配体 - 受体相互作用通路(Neuroactive ligand-receptor interaction pathway)。神经退行性疾病的途径 - 多种疾病通路涵盖了多种神经退行性疾病(如阿尔兹海默病、帕金森病、亨廷顿病等)的共同病理机制, 因此该通路关于帕金森的致病机制与帕金森病通路有较高重合, 因此主要分析帕金森病通路和神经活性配体 - 受体相互作用通路。

① 帕金森病通路(Parkinson disease)

帕金森病通路(Parkinson disease)中致病机制为蛋白异常聚集与内质网应激、氧化应激与钙稳态失衡、泛素 - 蛋白酶体系统失调与溶酶体功能障碍、线粒体功能障碍和凋亡通路异常激活等。

α -突触核蛋白的病理性聚集作为通路中的重要环节, 这种聚集及随后形成的路易小体会引发黑质致密部多巴胺能神经元的进行性退变和死亡, 这些神经元的不可逆丧失将导致黑质 - 纹状体通路功能障碍, 最终引发帕金森病的特征性运动症状[18] [19]。在生理状态下, 未折叠蛋白反应的传感器蛋白 PERK、IRE1 α 和 ATF6 通过与内质网中 BiP (GRP78)结合维持非活性状态。当 α -突触核蛋白异常聚集时, 其通过竞争性结合 BiP 破坏传感器蛋白的自动抑制机制: 一方面促使 PERK 与 IRE1 α 解离并形成功能性二聚体, 触发 PERK、IRE1 α 及 ATF6 三条 UPR 信号通路的级联激活, 同时 α -突触核蛋白抑制内质网相关降解途径(ERAD)功能[20]。UPR 信号过度激活与蛋白降解抑制, 不仅削弱细胞应对内质网应激的适应性保护机制, 更通过持续激活 PERK-CHOP 和 IRE1 α -XBP1 促凋亡分支, 最终导致多巴胺能神经元发生内质网应激依赖性凋亡[21]。

其中氧化应激又包括铁代谢异常、抗氧化防御系统受损、活性氧生成增加, 这些因素共同作用, 导致神经元功能障碍和死亡[22]。Yan Chen 等[23]人的研究显示铁过载可促进活性氧, 还会导致谷胱甘肽(GSH)水平下降, 降低抗氧化酶(如 SOD、CAT 和 GPx)的活性, 破坏氧化还原平衡, 加剧氧化应激。 α -突触核蛋白的聚集导致影响钙离子(Ca^{2+})信号通路中 N 型钙通道过度激活、内质网与线粒体之间的 Ca^{2+} 交换紊乱等, 使得细胞内 Ca^{2+} 稳态失衡引发的级联反应加剧神经元的损伤[24]。

泛素 - 蛋白酶体系统中 26S 蛋白酶体亚基(如 Rpt2、Rpt3)的遗传缺陷或功能耗竭会导致蛋白酶体活性显著下降, 从而引发泛素化蛋白(如 α -突触核蛋白)异常聚集[25]。与此同时, PINK1 和 Parkin 基因的失活突变会阻碍受损线粒体的自噬清除, 而 USP14 和 USP30 等去泛素化酶的活性异常升高或表达失调则会破坏泛素化标记蛋白的降解途径, 这种蛋白酶体 - 线粒体的调控失衡会协同促进毒性蛋白的异常积聚[26]。当溶酶体功能障碍, 会使 pH 升高, 进而影响其降解功能导致蛋白聚集物无法清除[27]。

线粒体膜电位丧失可导致 PINK1/Parkin 通路功能障碍, 进而引发受损线粒体异常蓄积及相关代谢紊乱[28]。Alicia M Pickrell [29]等人的研究证实 PINK1 或 Parkin 基因缺失的小鼠模型中, 线粒体呼吸链复合体活性降低、ATP 生成障碍及钙稳态失调等显著加剧, 提示该通路在线粒体质量控制中的核心作用。

线粒体中复合物 I 的功能缺陷会导致电子传递链中断, 增加活性氧的产生, 而活性氧不仅会损伤线粒体还会激活程序性细胞死亡途径[30]。PARK7 基因编码的 DJ-1 蛋白通过调控线粒体融合和分裂之间的动态平衡维持其正常功能, 其抗氧化功能可拮抗活性氧的异常蓄积[29]。因此当 DJ-1 缺失会诱导线粒体过度碎片化, 同时增加活性氧的生成, 进而触发能量代谢紊乱及神经元细胞损伤。

② 神经活性配体-受体相互作用(Neuroactive ligand-receptor interaction)

神经活性配体-受体相互作用通路指神经活性物质(如神经递质、激素等)与其特定受体结合后, 引发细胞内信号传导的过程[31]。根据 KEGG 数据库中的通路图可知影响交集基因所涉及的配体为多巴胺、5-羟色胺、肾上腺素、去甲肾上腺素、胆囊收缩素、N-乙酰天冬氨酸谷氨酸、 γ -氨基丁酸、谷氨酸等。经典的帕金森病运动症状(如震颤、强直、运动迟缓)与黑质纹状体通路中多巴胺能神经元的退化和纹状体内多巴胺耗竭密切相关[32]。其发病机制提示需重点关注多巴胺及其受体的相互作用。在帕金森病中多巴胺减少引起 D1 和 D2 受体信号失衡, 结合钙离子信号异常、RGS 蛋白调控失常及 D1/D2 受体异源二聚体功能障碍, 共同扰乱了神经活性配体-受体相互作用通路, 导致运动控制失调[33]。

4.3.3. “疾病-核心穴方-核心靶点-通路”网络分析

针灸网络学分析显示, 核心穴方治疗颤证涉及 110 个潜在靶点, 与 AKT1、BDNF、TNF、TP53、IL1B 等 34 个核心靶点密切相关。实验研究表明: 阳陵泉可下调 α -突触核蛋白, 改善帕金森小鼠运动能力[34]; 针刺百会、合谷、太冲、曲池、足三里能激活 BDNF/TrkB 通路, 促进多巴胺神经元存活[10] [35]-[37]; 针刺阳陵泉和太冲可调控自噬溶酶体途径, 减少有害蛋白聚集[38]; 针刺太冲、阳陵泉上调 PINK1 与 DJ-1, 促进线粒体自噬、减少氧化应激[39]; 电针百会、曲池、足三里可调节 SOD 等抗氧化酶活性, 抑制氧化应激[40]。

本文通过数据挖掘分析针灸治疗颤证的选穴规律, 揭示了临床组穴中可遵循远近配穴、同名经配穴、原合配穴核心原则, 建议选取百会、风池、四神聪、太冲、合谷、曲池、阳陵泉、三阴交、足三里作为治疗颤证的核心穴位, 协同发挥调神定志、熄风止颤、通络止痉、补益气血的作用。本研究基于网络针灸学理论, 进一步从系统层次与生物网络维度, 预测核心穴方干预颤证的潜在作用机制。结果表明针灸干预颤证的核心穴方可能通过蛋白激酶 B (AKT1)、脑源性神经营养因子(BDNF)、肿瘤坏死因子(TNF)、细胞肿瘤抗原 p53 (TP53)、白细胞介素 1 β (IL1B)等靶点作用于神经退行性疾病的途径-多种疾病通路、帕金森病通路、神经活性配体-受体相互作用通路, 调控突触信号及其传递、膜电位调节、神经行为调控、神经元凋亡、氧化应激等机制起到改善颤证的作用, 提示针灸起效机制是通过合理的腧穴配伍通过多靶点、多通路的协同调控作用于人体生物分子网络, 其核心靶点及关键通路可作为解析针灸干预颤证作用机制的重要研究方向。综上, 本研究成果为颤证针灸治疗的临床穴位配伍优化及机制研究提供了理论基础, 但同时本研究存在一定局限性, 核心腧穴作用靶点的筛选主要基于现有动物实验文献的数据整合。由于受纳入研究的样本量及方法学质量限制, 当前发现的生物标志物可能存在选择偏倚, 更倾向于高频出现的常规指标。这些发现尚需通过设计严谨的临床前实验进行系统性验证。

参考文献

- [1] 吴勉华, 石岩, 主编. 中医内科学新世纪[M]. 第 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [2] 吴国庆, 汪子栋, 田君健, 等. 基于“益肾通督升阳”法探讨针灸辨治髓病的理论研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(12): 3060-3065.
- [3] 张国丽, 刘伟. 刍论中医髓病内涵及病机[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(7): 3331-3335.
- [4] 李杨丹钰, 鲍磊, 崔桂云. 特发性震颤治疗进展[J]. 中华高血压杂志, 2023, 31(12): 1156-1159.
- [5] 孙文玉, 毕鸿雁. 帕金森病的中西医研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(16): 2321-2325.

- [6] 樊晓靖, 郭威, 张玉莲, 等. 网络针灸学: 一种挖掘穴位配伍规律及生物学机制的新策略[J]. 天津中医药, 2015, 32(2): 80-83.
- [7] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. GB/T 12346-2021 经穴名称与定位[S]. 北京: 中国标准出版社, 2021.
- [8] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. GB/T 40997-2021 经外奇穴名称与定位:[S]. 北京: 中国标准出版社, 2021.
- [9] 沈雪勇, 刘存志, 主编, 刘丹, 张学君, 武平, 林咸明, 等, 副主编. 全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材 经络腧穴学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [10] Guo, L., Hu, H., Jiang, N., Yang, H., Sun, X., Xia, H., *et al.* (2024) Electroacupuncture Blocked Motor Dysfunction and Gut Barrier Damage by Modulating Intestinal NLRP3 Inflammasome in MPTP-Induced Parkinson's Disease Mice. *Heliyon*, **10**, e30819. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30819>
- [11] Wei, T. and Hsieh, C. (2020) Effect of Acupuncture on the P38 Signaling Pathway in Several Nervous System Diseases: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 4693. <https://doi.org/10.3390/ijms21134693>
- [12] 骆振宇, 毕尚青, 王衍华. 针刺四关穴对帕金森病的疗效及相关机制研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(18): 2803-2807.
- [13] Li, Z., Chen, J., Cheng, J., Huang, S., Hu, Y., Wu, Y., *et al.* (2018) Acupuncture Modulates the Cerebello-Thalamo-Cortical Circuit and Cognitive Brain Regions in Patients of Parkinson's Disease with Tremor. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **10**, Article 206. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00206>
- [14] Dwi Wahyu, I., Chiken, S., Hasegawa, T., Sano, H. and Nambu, A. (2021) Abnormal Cortico-Basal Ganglia Neurotransmission in a Mouse Model of L-Dopa-Induced Dyskinesia. *The Journal of Neuroscience*, **41**, 2668-2683. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0267-20.2020>
- [15] Nimmrich, V., Draguhn, A. and Axmacher, N. (2015) Neuronal Network Oscillations in Neurodegenerative Diseases. *NeuroMolecular Medicine*, **17**, 270-284. <https://doi.org/10.1007/s12017-015-8355-9>
- [16] Tucker, H.R., Mahoney, E., Chhetri, A., Unger, K., Mamone, G., Kim, G., *et al.* (2019) Deep Brain Stimulation of the Ventroanterior and Ventrolateral Thalamus Improves Motor Function in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Experimental Neurology*, **317**, 155-167. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.03.008>
- [17] Spead, O. and Poulain, F.E. (2020) Trans-axonal Signaling in Neural Circuit Wiring. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 5170. <https://doi.org/10.3390/ijms21145170>
- [18] Plantone, D., Primiano, G., Manco, C., Locci, S., Servidei, S. and De Stefano, N. (2022) Vitamin D in Neurological Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 87. <https://doi.org/10.3390/ijms24010087>
- [19] Indrieri, A., Pizzarelli, R., Franco, B. and De Leonibus, E. (2020) Dopamine, α -Synuclein, and Mitochondrial Dysfunctions in Parkinsonian Eyes. *Frontiers in Neuroscience*, **14**, Article 567129. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.567129>
- [20] Zeng, H., Liu, Y., Liu, X., Li, J., Lu, L., Xue, C., *et al.* (2024) Interplay of α -Synuclein Oligomers and Endoplasmic Reticulum Stress in Parkinson's Disease: Insights into Cellular Dysfunctions. *Inflammation*, **48**, 1590-1606. <https://doi.org/10.1007/s10753-024-02156-6>
- [21] Rozpędek-Kamińska, W., Siwecka, N., Wawrzynkiewicz, A., Wojtczak, R., Pytel, D., Diehl, J.A., *et al.* (2020) The Perk-Dependent Molecular Mechanisms as a Novel Therapeutic Target for Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 2108. <https://doi.org/10.3390/ijms21062108>
- [22] Jellinger, K.A. (2010) Basic Mechanisms of Neurodegeneration: A Critical Update. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **14**, 457-487. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01010.x>
- [23] Chen, Y., Luo, X., Yin, Y., Thomas, E.R., Liu, K., Wang, W., *et al.* (2025) The Interplay of Iron, Oxidative Stress, and α -Synuclein in Parkinson's Disease Progression. *Molecular Medicine*, **31**, Article No. 154. <https://doi.org/10.1186/s10020-025-01208-3>
- [24] Ureshino, R.P., Erustes, A.G., Bassani, T.B., Wachilewski, P., Guarache, G.C., Nascimento, A.C., *et al.* (2019) The Interplay between Ca^{2+} Signaling Pathways and Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 6004. <https://doi.org/10.3390/ijms20236004>
- [25] Hegde, A.N., Timm, L.E., Sivley, C.J., Ramiyaramcharankarthic, S., Lowrimore, O.J., Hendrix, B.J., *et al.* (2025) Ubiquitin-Proteasome-Mediated Protein Degradation and Disorders of the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 966. <https://doi.org/10.3390/ijms26030966>
- [26] Schmidt, M.F., Gan, Z.Y., Komander, D. and Dewson, G. (2021) Ubiquitin Signalling in Neurodegeneration: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Cell Death & Differentiation*, **28**, 570-590.

- <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00706-7>
- [27] Jinn, S., Drolet, R.E., Cramer, P.E., Wong, A.H., Toolan, D.M., Gretzula, C.A., *et al.* (2017) TMEM175 Deficiency Impairs Lysosomal and Mitochondrial Function and Increases α -Synuclein Aggregation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, 2389-2394. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616332114>
- [28] Malpartida, A.B., Williamson, M., Narendra, D.P., Wade-Martins, R. and Ryan, B.J. (2021) Mitochondrial Dysfunction and Mitophagy in Parkinson's Disease: From Mechanism to Therapy. *Trends in Biochemical Sciences*, **46**, 329-343. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2020.11.007>
- [29] Pickrell, A.M. and Youle, R.J. (2015) The Roles of PINK1, Parkin, and Mitochondrial Fidelity in Parkinson's Disease. *Neuron*, **85**, 257-273. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.007>
- [30] Franco-Iborra, S., Vila, M. and Perier, C. (2016) The Parkinson Disease Mitochondrial Hypothesis. *The Neuroscientist*, **22**, 266-277. <https://doi.org/10.1177/1073858415574600>
- [31] Nair, A., Chauhan, P., Saha, B. and Kubatzky, K.F. (2019) Conceptual Evolution of Cell Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3292. <https://doi.org/10.3390/ijms20133292>
- [32] Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S.W. and Poewe, W. (2021) Challenges in the Diagnosis of Parkinson's Disease. *The Lancet Neurology*, **20**, 385-397. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00030-2)
- [33] Beaulieu, J. and Gainetdinov, R.R. (2011) The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacological Reviews*, **63**, 182-217. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>
- [34] Tian, T., Sun, Y., Wu, H., Pei, J., Zhang, J., Zhang, Y., *et al.* (2016) Acupuncture Promotes mTOR-Independent Autophagic Clearance of Aggregation-Prone Proteins in Mouse Brain. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 19714. <https://doi.org/10.1038/srep19714>
- [35] 唐勇. 电针促进帕金森小鼠多巴胺神经元突触可塑性的细胞分子机制[D]: [博士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2004.
- [36] 汪节, 高婷, 朱婷婷, 等. 百会穴久留针法改善缺血性脑卒中小鼠神经功能的作用及机制[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26(1): 81-86.
- [37] Li, S.S., Hua, X.Y., Zheng, M.X., Wu, J.J., Ma, Z.Z., *et al.* (2022) Electroacupuncture Treatment Improves Motor Function and Neurological Outcomes after Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury. *Neural Regeneration Research*, **17**, 1545-1555. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.330617>
- [38] 卢珂佳. 电针阳陵泉太冲对 MPTP 诱导的帕金森病小鼠的神经保护作用[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [39] Hsu, W.T., Chen, Y.H., Yang, H.B., Lin, J.G. and Hung, S.Y. (2020) Electroacupuncture Improves Motor Symptoms of Parkinson's Disease and Promotes Neuronal Autophagy Activity in Mouse Brain. *The American Journal of Chinese Medicine*, **48**, 1651-1669. <https://doi.org/10.1142/s0192415x20500822>
- [40] 刘凡, 刘智斌, 马雪, 等. 电针对帕金森病小鼠脑肠氧化应激的影响[J]. 针刺研究, 2024, 49(3): 256-264.