ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/338220799

Scientific Evidence-Based Mechanism of Acupuncture on Analgesia

Article · December 2019

CITATIONS
0

READS
48

2 authors:

Nunnapas Jiwlawat
University of Wisconsin–Madison
16 PUBLICATIONS **38** CITATIONS
SEE PROFILE

Sumit Durongphongtorn
Chulalongkorn University
21 PUBLICATIONS **69** CITATIONS
SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:

Modeling of skeletal muscle development and disease using human stem cells View project

All content following this page was uploaded by Nunnapas Jiwlawat on 29 December 2019.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

วารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก Journal of Thai Traditional & Alternative Medicine
ปีที่ 17 ฉบับที่ 3 กันยายน-ธันวาคม 2562 Vol. 17 No. 3 September-December 2019

บทปริทัศน์

กลไกการระงับความรู้สึกเจ็บปวดตามหลักวิทยาศาสตร์ของการฝังเข็ม

นันท์นภัส จิวลวัฒน์[*‡], สุมิตร ดุรงค์พงษ์ธร[†]

[*] *คณะเกษตรและชีวภาพ มหาวิทยาลัยราชภัฏจันทรเกษม กรุงเทพมหานคร 10900*

[†] *ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330*

[‡] ***ผู้รับผิดชอบบทความ**: nunnapas.jiwlawat@gmail.com*

บทคัดย่อ

ในปัจจุบัน การฝังเข็มตามหลักการแพทย์แผนจีนได้รับความนิยมอย่างแพร่หลายทั่วโลก เพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวดชนิดเรื้อรัง เนื่องจากการใช้ยาแผนปัจจุบันระงับอาการปวดระยะยาวมีผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์บางประการ หรือผลการระงับปวดไม่เป็นที่พึงพอใจในผู้ป่วยบางราย ผู้ป่วยจึงรับการฝังเข็มเพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวด ร่วมกับการรักษาด้วยการแพทย์แผนปัจจุบัน ในระยะสิบปีที่ผ่านมา มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการค้นหาหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่มาอธิบายกลไกการระงับความรู้สึกเจ็บปวดจากการฝังเข็มที่ตีพิมพ์จำนวนมากกว่า 1,000 ฉบับ ซึ่งพบหลักฐานสนับสนุนว่า การฝังเข็มสามารถระงับความรู้สึกเจ็บปวดได้ โดยออกฤทธิ์ระงับปวดได้ในทุกขั้นตอนของกลไกการรับความรู้สึกเจ็บปวด ทั้งในระบบประสาทส่วนกลาง และส่วนปลาย ทั้งนี้ ผลของการระงับปวดขึ้นอยู่กับชนิดของความรู้สึกเจ็บปวด ชนิดและตำแหน่งของการฝังเข็ม คลื่นความถี่ของการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าและประสบการณ์ของผู้ทำการฝังเข็ม กลไกการระงับความรู้สึกเจ็บปวดของการฝังเข็ม ส่วนใหญ่เป็นการกระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาทกลุ่ม opioid ที่มีฤทธิ์ระงับความรู้สึกเจ็บปวดทั้งในระบบประสาทส่วนกลาง และส่วนปลาย ออกมาจากภายในร่างกายของผู้ป่วยเอง การฝังเข็มกระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาทกลุ่ม serotonin และ norepinephrine ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นระบบยับยั้งความรู้สึกเจ็บปวดที่ส่งสัญญาณกลับมาจากสมอง ลดการหลั่งสารสื่ออักเสบชนิดต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดที่บริเวณระบบประสาทส่วนปลาย การเพิ่มระดับความต้านทานต่อความรู้สึกเจ็บปวดที่ระบบประสาทส่วนปลายรับความรู้สึกได้ การศึกษานี้ได้รวบรวมผลงานวิจัยที่สำคัญเพื่อสรุปเป็นกลไกการระงับความรู้สึกเจ็บปวดทางวิทยาศาสตร์ของการฝังเข็ม อย่างไรก็ดี ความยากในการกำหนดตำแหน่ง วิธีที่แน่นอนเฉพาะเจาะจงต่อโรคนั้น ๆ และการแปลผลการรักษาเป็นอุปสรรคสำคัญต่อการพิสูจน์ว่า การฝังเข็มให้ผลการรักษาโรคนั้นได้จริงหรือไม่ เพราะลักษณะความเจ็บปวดที่แสดงออกแตกต่างกันในแต่ละโรค และในแต่ละบุคคล จึงต้องรอการรวบรวมหลักฐานการวิจัยทางวิทยาศาสตร์เพื่อพิสูจน์ต่อไป

คำสำคัญ: กลไกการระงับความรู้สึกเจ็บปวด, การระงับปวด, วิทยาศาสตร์, การฝังเข็ม

Received date 26/12/18; Revised date 24/05/19; Accepted date 24/09/19

Scientific Evidence-Based Mechanism of Acupuncture on Analgesia

Nunnapas Jiwlawat[*,‡], **Sumit Durongphongtorn**[†]

[*]*Faculty of Agriculture and Life Sciences, Chandrakasem Rajabhat University, Bangkok 10900, Thailand*

[†]*Department of Veterinary Surgery, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand*

[‡]***Corresponding author:*** *nunnapas.jiwlawat@gmail.com*

Abstract

Traditional Chinese acupuncture has been routinely used worldwide as an adjunctive therapy for alleviating chronic pain because the long-term usage of analgesic drugs, prescribed in western medicine, may cause adverse side-effects or may provide unsatisfactory pain relief. However, the underlying analgesic mechanism of how acupuncture modulates the nervous system and pain pathways resulting in pain alleviation has not been revealed. In the last decade, more than 1,000 scientific researches have been published and proven that acupuncture interferes with pain signals at the various levels of nociception: peripheral, spinal cord, and brain. Acupuncture analgesic effects have significantly relied on the type of pain, type and location of acupuncture, frequency of electrical stimulation, and experience of the acupuncturist. Recent scientific evidence shows that the major analgesic effects of acupuncture are a result of the triggered release of endogenous-opioid in patients. Acupuncture induces serotonin and norepinephrine release which inhibit descending nociceptive transmission. Acupuncture also increases the pain threshold and reduces inflammatory reactions via a decreasing inflammatory mediator released from the peripheral nociceptive areas. In this review, we gather critical scientific proof from highlighted scientific research and summarize them into the analgesic mechanism of acupuncture. Lastly, we discuss challenges and future directions of scientific research on acupuncture.

Key words: nociception, analgesia, science, acupuncture

บทนำ

ปัจจุบัน ผู้ป่วยมารับการรักษาอาการเจ็บปวดมีจำนวนเพิ่มมากขึ้นทุกปี[1] ตามอายุที่เพิ่มขึ้น โดยพบอาการเจ็บปวดแบบเรื้อรังถึง ร้อยละ 53-79 ในผู้ป่วยอายุ 70 ปี[2] ความเจ็บปวดก่อให้เกิดความเสียหายมากต่อร่างกายและจิตใจ เป็นสาเหตุของความเครียด ความอยากอาหารลดลง กดระบบภูมิคุ้มกัน มีผลทำให้แผลหายช้า เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนภายหลังผ่าตัด มีผลต่อพฤติกรรมและจิตใจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะซึมเศร้า[3] การระงับปวดอย่างเหมาะสมและเพียงพอจึงมีความสำคัญและจำเป็นอย่างมากในการรักษาทางการแพทย์ เพื่อให้มีการฟื้นตัวเร็วขึ้น ลดเวลาในการอยู่โรงพยาบาล และช่วยปรับปรุงคุณภาพชีวิตให้ดีขึ้น[4] นอกเหนือจากการใช้ยาแผนปัจจุบันเพื่อระงับปวดแล้ว การฝังเข็มตามศาสตร์การแพทย์แผนจีนจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ผู้ป่วยเลือกใช้สำหรับระงับปวด ซึ่งเริ่มเป็นที่ยอมรับและแพร่หลายมาก

ขึ้นทั่วโลก ในปี ค.ศ. 1998 National Center for Complementary and Integrative Health ประกาศว่า ผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่าการฝังเข็มสามารถลดอาการคลื่นไส้และอาเจียนภายหลังการผ่าตัดหรือภายหลังการทำเคมีบำบัดได้ สามารถระงับอาการปวด และอาจควบคุมภาวะความดันโลหิตได้[5] มีผู้ป่วยเข้ารับบริการรักษาด้วยการฝังเข็มเพิ่มมากขึ้นทุกปี[6] อีกทั้งในปี ค.ศ. 2002 องค์การอนามัยโลก [World Health Organization (WHO)] ประกาศโดยพิจารณาจากผลการวิจัยทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุม (controlled clinical trials) ว่า การฝังเข็มสามารถให้ประสิทธิผลในการรักษา 29 อาการ โดยส่วนใหญ่เป็นผลการรักษาเพื่อระงับความเจ็บปวดในบริเวณต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น ปวดเข่า ปวดหลังส่วนล่าง ปวดคอ ปวดกราม ปวดบริเวณหน้า ปวดหัว ปวดฟัน ปวดจากการทำฟัน ปวดหลังผ่าตัด[7] ปัจจุบัน มีงานวิจัยทางวิทยาศาสตร์ตีพิมพ์จำนวนมากอธิบายถึงกลไกการระงับความรู้สึกเจ็บปวดภายหลังการฝังเข็มว่า การฝังเข็มด้วยการใช้เข็มปลายทู่ขนาดเล็กที่มลงไปใต้ผิวหนัง ตรงตำแหน่งที่เชื่อว่าเป็นที่รวมของแหล่งพลังงานลมปราณซึ่งไหลเวียนอยู่ทั่วร่างกายของสิ่งมีชีวิต เป็นการสร้างความสมดุลความเย็น/ความร้อน (ยิน/หยาง) และขับเคลื่อนให้ร่างกายทำงานได้ตามปกติตามหลักการแพทย์แผนจีน สามารถระงับปวดได้อย่างไรตามหลักวิทยาศาสตร์[8-9] ในการทบทวนวรรณกรรมนี้ ได้ทบทวนความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับกลไกการรับความรู้สึกเจ็บปวดกล่าวคือ เป็นกระบวนการส่งสัญญาณกระแสประสาทที่ถูกกระตุ้นด้วยสิ่งกระตุ้นต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดผ่านไปทางเส้นใยประสาทนำความรู้สึกชนิดต่าง ๆ ที่มีคุณสมบัติต่างกัน เมื่อสิ่งกระตุ้นอยู่ในระดับที่มากเกินระดับความต้านทานต่อความรู้สึกเจ็บปวด ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความต่างศักย์ทางไฟฟ้า กระแสประสาทดังกล่าวจะถูกส่งไปรวบรวมเข้าสู่ไขสันหลัง และเกิดการปรับแต่งสัญญาณ ซึ่งอาจจะมีได้ทั้งเพิ่มหรือลดความแรงของกระแสประสาท จากนั้นสัญญาณจะถูกส่งไปยังสมองส่วน thalamus เกิดการรับรู้ถึงความเจ็บปวด และสมองส่วน cortex ทำการแปลความรู้สึกเจ็บปวดดังกล่าว แล้วส่งกระแสประสาทผ่านลงไปสู่ไขสันหลัง เพื่อให้ร่างกายตอบสนองต่อความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นอย่างเหมาะสม จากนั้นผู้แต่งได้กล่าวอธิบายโดยสรุปถึงกลไกการระงับความรู้สึกเจ็บปวดของการแพทย์แผนปัจจุบัน และรวบรวมผลงานวิจัยทางวิทยาศาสตร์ที่น่าเชื่อถือมาสรุปเป็นกลไกการระงับความรู้สึกเจ็บปวดของการฝังเข็มให้เข้าใจได้ง่าย ดังที่จะได้กล่าวรายละเอียดต่อไปในการทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อหาข้อสรุปว่าการฝังเข็มสามารถระงับความรู้สึกเจ็บปวดได้จริงหรือไม่ตามหลักการทางวิทยาศาสตร์ และหากการฝังเข็มสามารถระงับความรู้สึกเจ็บปวดได้จริง จะสามารถอธิบายเป็นกลไกการระงับความรู้สึกเจ็บปวดจากการฝังเข็มได้อย่างไรในทางวิทยาศาสตร์

วิธีการสืบค้นข้อมูล

ศึกษา ค้นคว้า รวบรวมข้อมูลจากเอกสารงานวิจัยทางวิทยาศาสตร์จากผลการทดลองทั้งในสัตว์ทดลอง และในผู้ป่วย ที่เกี่ยวข้องกับกลไกการระงับปวด ผลการระงับปวด ภายหลังการฝังเข็ม โดยเป็นงานวิจัยทางวิทยาศาสตร์ที่มีกลุ่มควบคุม และกลุ่มทดลอง จากแหล่งข้อมูลที่น่าเชื่อถือต่าง ๆ ทางสื่อสารสนเทศ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผลการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ PubMed โดยผู้แต่งได้กำหนดคำค้นหาจากคำศัพท์สำคัญที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ acupuncture, analgesia, pain

และ nociception ซึ่งงานศึกษาวิจัยตีพิมพ์ที่ค้นคว้าได้มีจำนวนมากกว่า 1,000 ฉบับ การศึกษาครั้งนี้ได้คัดกรองเฉพาะที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับกลไกการระงับความรู้สึกเจ็บปวดของการฝังเข็ม โดยเป็นงานวิจัยที่สำคัญและแสดงหลักฐานได้น่าเชื่อถือ ได้เป็นการทบทวนวรรณกรรมจากงานศึกษาวิจัยตีพิมพ์จำนวนมากกว่า 50 ฉบับ

เนื้อหาที่ทบทวน

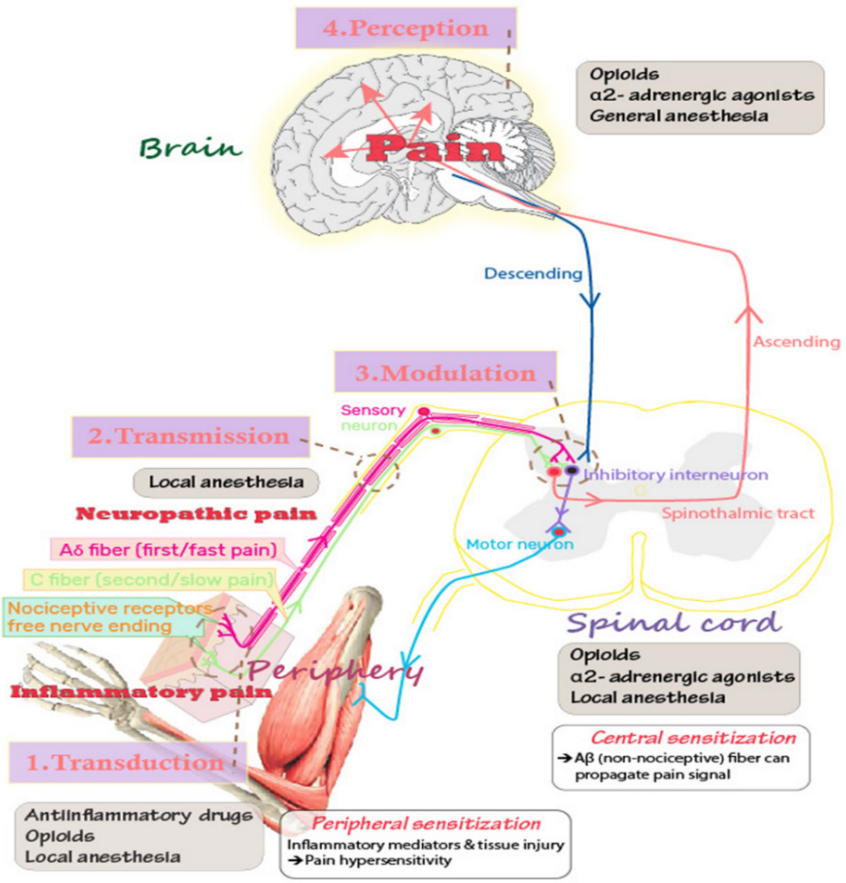
กลไกการระงับความรู้สึกเจ็บปวดของการแพทย์แผนปัจจุบัน

1. ความเจ็บปวด (pain) เป็นการรับความรู้สึกไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการเสียหายของเนื้อเยื่อ[10] จัดเป็นอาการที่บ่งบอกถึงการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพ หรือโรค ความเจ็บปวดเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น กระบวนการอักเสบ ภาวะกระดูกและข้ออักเสบ (osteoarthritis) การเสียหายของระบบประสาท การผ่าตัด การกระทบกระเทือน (trauma) การขาดเลือด (ischemia)[11] และโรคมะเร็ง

2. วิธีการระงับความเจ็บปวดของการแพทย์แผนปัจจุบัน จะเริ่มจากการใช้ยาระงับปวดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งหรือแทรกแซงกลไกการรับความรู้สึกเจ็บปวด (nociception) (ภาพที่ 1) ที่ระดับเดียวหรือหลายระดับของกลไกการรับความรู้สึกเจ็บปวด จากระบบประสาทส่วนกลาง และส่วนปลาย ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์หลักคือ ลดการหลั่งสารสื่อประสาทที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด ทั้งนี้ หากคนไข้ไม่ได้รับการกำจัดสาเหตุของความเจ็บปวด หรือไม่ได้รับการระงับความรู้สึกเจ็บปวดที่เหมาะสม สิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดจะยังคงกระตุ้นระบบประสาทต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน เช่น ยังมีความเสียหายของเนื้อเยื่อและระบบประสาท จะทำให้เกิดภาวะความไวต่อความเจ็บปวดของระบบประสาททั้งส่วนปลายและส่วนกลางขึ้น (peripheral and central sensitization) ส่งผลให้เกิดความเสียหายของเนื้อเยื่อเพิ่มมากขึ้น อาการรุนแรงมากขึ้นในระยะยาว และผู้ป่วยจะได้รับความทรมานจากอาการปวดที่เพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง

3. กลไกการรับความรู้สึกเจ็บปวดของการแพทย์แผนปัจจุบันเป็นกระบวนการส่งสัญญานกระแสประสาทที่ถูกกระตุ้นด้วยสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด โดยตัวรับความเจ็บปวด และส่งกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวดนี้ไปแปลผลให้เกิดการรับรู้ถึงความรู้สึกเจ็บปวดที่สมองขึ้น (pain perception) ซึ่งกลไกการรับความรู้สึกเจ็บปวดนี้ ประกอบด้วย 4 ขั้นตอน คือ transduction, transmission, modulation และ perception[12] (ภาพที่ 1)

3.1 Transduction เป็นกระบวนการที่สิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดความรู้สึกเจ็บปวด (ความร้อน, แรงกด, สารเคมี, ไฟฟ้า เป็นต้น) ไปกระตุ้นที่ตัวรับความเจ็บปวด (nociceptor) โดยจะนำกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวดผ่านไปทางเส้นใยประสาทนำความรู้สึกชนิด Aδ และ C โดยเส้นใยประสาทชนิด Aδ ที่มี myelin หุ้มจะนำกระแสประสาทได้รวดเร็ว และรับสิ่งกระตุ้นที่มีลักษณะ sharp mechanical จะให้สัญญาณประสาท “first/fast pain” เช่น เจ็บแสบ ถูกทิ่มแทง ถูกกัด ระคายเคือง และคัน ความปวดที่เกิดขึ้นสามารถบอกตำแหน่งที่เกิดได้แน่นอน เกิดขึ้นเพียงช่วงสั้น ๆ เท่าที่สิ่งกระตุ้นอย่างเฉียบพลันมีผลต่อตัวรับความรู้สึก ส่วนการนำกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวดผ่านเส้นใยประสาทนำความรู้สึกชนิด C ที่ไม่มี myelin จะนำกระแสประสาทในอัตราที่ช้ากว่า ซึ่งเป็นเส้นใยประสาทนำความรู้สึกส่วนใหญ่ถึงร้อยละ 90 รับสิ่งกระตุ้นที่มีลักษณะ dull burning



แหล่งที่มา: ภาพวาดโดย นันท์นภัส จิวลวัฒน์

ภาพที่ 1 กลไกการระงับความรู้สึกเจ็บปวดของการแพทย์แผนปัจจุบัน

หรือ longer lasting pain จะให้สัญญาณ "second/slow pain" ความปวดจะกระจาย ไม่สามารถบอกตำแหน่งที่ชัดเจน และจะเกิดต่อเนื่องแม้จะไม่มีสิ่งกระตุ้นแล้วก็ตาม โดยเมื่อสิ่งกระตุ้นอยู่ในระดับที่เกินระดับความต้านทานต่อความรู้สึกเจ็บปวด (pain threshold) ของตัวรับความรู้สึก ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความต่างศักย์ทางไฟฟ้า (action potentials) ขึ้น และก่อให้เกิดกระแสประสาทส่งผ่านไปตามเส้นใยประสาท สามารถยับยั้งขั้นตอนนี้ได้โดยลดการผลิตสารสื่ออักเสบ สารสื่อประสาท ซึ่งสามารถใช้ยาชาเฉพาะที่ให้เข้าไปตรงบริเวณที่เกิดบาดเจ็บ หรือ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ฉีดเข้าเยื่อหุ้มช่องอก หรือ ฉีดเข้าเยื่อหุ้มช่องท้อง ใช้การฉีดยาต้านการอักเสบ Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) เข้าระบบ หรือฉีดยากลุ่ม opioids เข้าข้อ ซึ่งจะลดการหลั่งของสารสื่อประสาทที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด

3.2 Transmission เป็นการรวบรวมนำกระแสประสาทผ่านเส้นใยประสาทรับความรู้สึกเข้าสู่ไขสันหลังทาง dorsal horn ซึ่งสามารถยับยั้งได้โดยการใช้ยาชาเฉพาะที่เข้าไประงับที่เส้นประสาทส่วนปลาย หรือ เครือข่ายเส้นประสาท หรือ โดยการฉีดยาเข้าช่องเหนือเยื่อดูราของไขสันหลัง เส้นใยประสาท

นำความรู้สึกจะนำกระแสประสาทไปสู่ไขสันหลัง (spinal cord) ผ่านทาง dorsal root ของเส้นประสาทไขสันหลัง (spinal nerve) จากนั้นจะแยกไปสู่เซลล์ประสาทลำดับที่สอง ที่ทำหน้าที่ยับยั้งและกระตุ้น (second-order inhibitory and excitatory interneurons) จากนั้นกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวดจะส่งออกจากไขสันหลังผ่านไปทาง spinothalamic tract ไปที่สมอง จึงเกิดการรับรู้ถึงความเจ็บปวดที่สมองขึ้น

3.3 Modulation เป็นการปรับแต่งสัญญาณกระแสประสาทที่ส่วน dorsal horn ของไขสันหลัง ซึ่งอาจจะมีได้ทั้งเพิ่มหรือลดความแรงของกระแสประสาท กระบวนการนี้มีความซับซ้อนและมีผลที่ต้องการควบคุมความเจ็บปวด เนื่องจากความเจ็บปวดสามารถพัฒนาความรุนแรง หรือขยายระยะเวลาของความเจ็บปวด ซึ่งสามารถยับยั้งขั้นตอนนี้ได้โดยการฉีดยาชา ยากลุ่ม opioids และ/หรือ ยากลุ่ม α2-adrenergic agonists เข้าทางระบบ หรือเข้าช่องเหนือเยื่อดูราของไขสันหลัง

3.4 Perception การที่สมองรับสัญญาณประสาทที่ส่งผ่านมาจากไขสันหลังแล้วเกิดการรับรู้ถึงความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นใน thalamus และแปลความรู้สึกดังกล่าวในสมองส่วน cortex ตรงบริเวณ anterior cingulate cortex[13] ต่อมากระแสประสาทจะส่งผ่านไปยัง motor cortex เพื่อให้ร่างกายตอบสนองต่อความเจ็บปวดที่เกิดขึ้น ซึ่งสามารถยับยั้งขั้นตอนนี้โดยการวางยาสลบทั่วร่างกาย หรือโดยการให้ยากลุ่ม opioids และ α2-adrenergic agonists

การแพทย์แผนปัจจุบันจะใช้ยาระงับปวด เช่น ยากลุ่ม opioid, ยากลุ่ม α2-adrenergic agonist, ยาชา, และ/หรือ ยาสลบ เพื่อไปออกฤทธิ์ยับยั้งการส่งกระแสประสาทในแต่ละขั้นตอนของกลไกการรับความรู้สึกเจ็บปวด (nociception) ซึ่งประกอบด้วย 4 ขั้นตอน คือ 1. transduction เกิดเมื่อมีสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดกระตุ้นที่ตัวรับ เกิดการส่งกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวดนี้ผ่านไปทางเส้นใยประสาทชนิด Aδ และ C 2. transmission เป็นการรวบรวมกระแสประสาทเข้าสู่ dorsal horn ของไขสันหลัง 3. modulation เป็นการปรับแต่งเพิ่มหรือลดความแรงของสัญญาณกระแสประสาทที่ส่วน dorsal horn ของไขสันหลัง 4. perception เป็นการรับรู้ถึงความรู้สึกเจ็บปวดที่เกิดขึ้นในสมอง

กลไกการระงับความรู้สึกเจ็บปวดของการฝังเข็ม (acupuncture analgesia)

จากผลการทดลองทางห้องปฏิบัติการในสัตว์ทดลอง และผลการทดลองทางคลินิกในผู้ป่วย เมื่อให้สิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดหรือทดสอบกับผู้ป่วยที่มีความปวดชนิดต่าง ๆ แล้วทำการเปรียบเทียบค่าต่าง ๆ จากอาการหลีกหนีจากสิ่งกระตุ้น วัดปริมาณสารสื่อประสาทชนิดต่าง ๆ ด้วยวิธีทางวิทยาศาสตร์ เช่น การย้อมติดสี immunohistochemistry, real-time PCR, western blot[14], radioimmuno assay, รวมถึงการใช้ electromyogram, microneurography[15], ภาพถ่ายทางรังสี positron emission tomography (PET)[16] และใช้ภาพถ่ายแสดงถึงคลื่นสมอง functional magnetic resonance imaging (fMRI)[17] แสดงให้เห็นถึงผลการระงับปวดของการฝังเข็มซึ่งได้ข้อมูลที่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการฝังเข็ม หรือฝังเข็มที่ไม่ใช่จุดฝังเข็ม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการทดลองเหล่านี้สรุปได้เป็นกลไกการระงับความรู้สึกเจ็บปวดของการฝังเข็ม (ภาพที่ 2) ว่าการฝังเข็มสามารถเพิ่มระดับความต้านทานต่อความรู้สึกเจ็บปวด (pain threshold) ที่ส่วนปลาย

ประสาทรับความรู้สึก การฝังเข็มสามารถลดการหลั่งของสารอักเสบในร่างกายที่ส่วนปลายประสาท การฝังเข็มสามารถกระตุ้นให้สารสื่อประสาทกลุ่มต่าง ๆ รวมถึง opioid, serotonin, norepineprhine ที่มีผลระงับปวดให้หลั่งออกมาจากภายในร่างกายของผู้ป่วย จากทั้งระบบประสาทส่วนกลาง และส่วนปลาย การฝังเข็มมีผลลดการทำงานของสมองส่วนที่รับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด

1. การฝังเข็มสามารถเพิ่มระดับความต้านทานต่อความรู้สึกเจ็บปวด (pain threshold) ที่ส่วนปลายประสาทรับความรู้สึก[18-22] กล่าวคือ ต้องใช้สิ่งกระตุ้นในระดับที่เพิ่มขึ้นถึงจะเกิดความรู้สึกเจ็บปวดขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (sham control) การฝังเข็มจะให้ผลการระงับปวดต่อเมื่อมีการกระตุ้นเป็นระยะ (intermittent stimulation) ไม่ว่าด้วยการหมุนเข็ม (manual acupuncture; MA) หรือกระตุ้นด้วยไฟฟ้า(electroacupuncture; EA)[23] โดยพบว่าสามารถเพิ่มระดับความต้านทานต่อความรู้สึกเจ็บปวดได้นานมากกว่า 30 นาทีภายหลังการฝังเข็ม

2. การฝังเข็มมีผลลดการอักเสบ โดยลดการหลั่งของสารสื่ออักเสบ (proinflammatory cytokine) ซึ่งเป็นสาเหตุของการอักเสบ, ความรู้สึกเจ็บปวดที่เกิดจากการอักเสบของเนื้อเยื่อ (inflammatory pain) และความรู้สึกเจ็บปวดที่เกิดจากการเสียหายของเส้นประสาท (neuropathic pain) ทั้งในระดับปลายประสาท และระดับไขสันหลัง โดยการฝังเข็มมีผลลดการหลั่งสารสื่ออักเสบหลายชนิดเช่น substance P[24], cyclooxygenase-2 (COX-2), prostaglandin E2 (PGE2)[25], interleukin-1β (IL-1β), tumor necrosis factor-α (TNF- α)[26], interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10)[27]

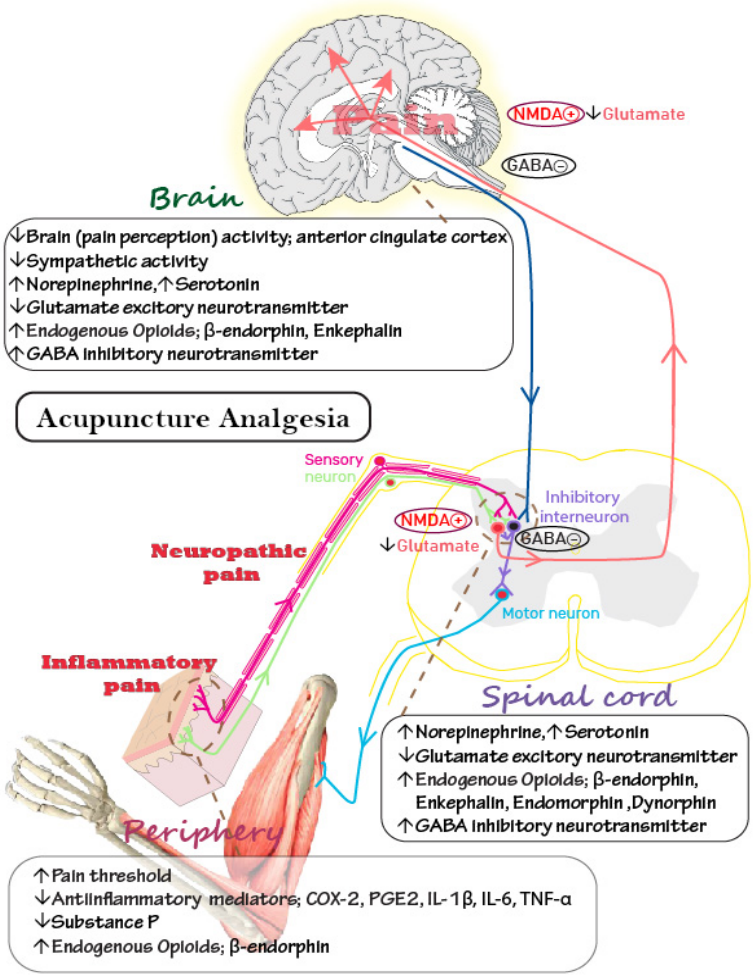
3. การฝังเข็มกระตุ้นการหลั่งสารระงับปวดกลุ่ม opioid หลายชนิดจากภายในร่างกาย (endogenous opioids) ซึ่งจะไปจับกับตัวรับ opioid receptors ชนิด mu (μ) / kappa (κ) / delta (δ)[28] ตัวรับแต่ละชนิดให้ผลในการระงับปวดในระดับที่แตกต่างกัน โดยกระจายอยู่ทั่วร่างกายแล้วแต่สปีชีส์โดย opioids ที่จับกับ μ-opioid receptor ได้ดีจะให้ผลในการระงับปวดได้มากกว่าในหลายสปีชีส์ จากผลการวิจัยพบว่า การฝังเข็มสามารถกระตุ้นให้ร่างกายหลั่ง opioids ได้จากทั้งส่วนระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย[29-30] ชนิดของ opioid ที่หลั่งออกมาขึ้นกับคลื่นความถี่ไฟฟ้าที่ใช้ในการกระตุ้นการฝังเข็ม[31] โดยคลื่นความถี่ไฟฟ้าที่ 2 Hz กระตุ้นการหลั่ง β-endorphin และ enkephalin (μ- and δ-opioid agonists) ซึ่งออกฤทธิ์จับกับ μ- และ δ-opioid receptors, endomorphin (μ-opioid agonist) ซึ่งออกฤทธิ์จับกับ μ-opioid receptor ส่วนคลื่นความถี่ไฟฟ้าที่ 100 Hz กระตุ้นการหลั่ง dynorphin (κ-opioid agonist) ซึ่งออกฤทธิ์จับกับ κ-opioid receptor[32-33] การฝังเข็มสามารถกระตุ้นการหลั่ง opioid ที่ระดับสมอง[16] และเพิ่มความสามารถในการจับของตัวรับ μ-opioid receptor[34] ซึ่งพบว่าอาจมีผลต่อประสิทธิภาพในการระงับปวด[35] โดยจากการศึกษาพบว่า β-endorphin ให้ผลระงับปวดในระดับสมองภายหลังการฝังเข็ม[36]

4. การฝังเข็มมีผลกระตุ้นระบบยับยั้งกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวดที่ส่งลงมาจากสมอง (descending pain inhibitory system) โดยลดการหลั่งของสารสื่อประสาทที่กระตุ้นการส่งกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวด (glutamate excitatory neurotransmitter)[37] จากตัวรับกลุ่ม N-methyl-D-aspartic acid(NMDA)[38-40] และเพิ่มการหลั่งของสารสื่อประสาทที่ยับยั้งการส่งกระแสประสาทความ

รู้สึกเจ็บปวด (GABA inhibitory neurotransmitter)[41]

5. การฝังเข็มมีผลระงับปวดโดยกระตุ้นระบบ serotonergic และ α2-adrenergic[42] กระตุ้นการหลั่ง serotonin และ norepinephrine[43-44] ซึ่งพบว่ามีผลต่อระบบยับยั้งกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวดที่ส่งลงมาจากสมอง (descending pain inhibitory system) ภายหลังการฝังเข็ม[45-49]

6. การฝังเข็มมีผลลดการทำงานของสมองส่วนที่รับความรู้สึกเจ็บปวด anterior cingulate cortex[17,50-51] การกระตุ้นสมองด้วยไฟฟ้าโดยเฉพาะที่ตำแหน่ง mesencephalic periaqueductal gray matter และ medullary raphe nuclei สามารถระงับความเจ็บปวดได้ โดยการกระตุ้นที่ระดับสมองนี้จะไปส่งผลต่อไปที่ระดับไขสันหลังเกิดการปรับแต่งคลื่นกระแสความรู้สึกเจ็บปวด modulation โดยมีสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้อง endogenous opiates and monoaminergic neurotransmitter[52] หรือฉีด



แหล่งที่มา: ภาพวาดโดย นันท์นภัส จิวลวัฒน์

ภาพที่ 2 กลไกการระงับความรู้สึกเจ็บปวดของการฝังเข็ม (acupuncture analgesia)

มอร์ฟีน กดความเจ็บปวดที่สมองซึ่ง naloxone แก้ได้[53]

การฝังเข็มมีผลกระตุ้นการหลั่ง corticosterone[54] ซึ่งสามารถช่วยลดความกังวลกระวนกระวายในรายที่มีความเครียดเรื้อรังได้[55] การฝังเข็มยังมีผลเพิ่มปริมาณ somatostatin, glial-derived neurotrophic factor[14] ซึ่งพบว่ามีปริมาณลดลงในผู้ป่วยที่ปวดเรื้อรัง[56] ถึงแม้ว่ายังมีข้อถกเถียงว่าระบบประสาทซิมพาเทติกให้ผลอย่างไรในการควบคุมความเจ็บปวด แต่จากการศึกษาพบว่า การฝังเข็มมีผลกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก โดยการฝังเข็มก่อนผ่าตัดสามารถกระตุ้นการหลั่ง adrenaline (epinephrine)[15,57] ซึ่งมีผลต่อระบบยับยั้งกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวดที่ส่งลงมาจากสมอง (descending pain inhibitory system)[58] และกระตุ้นการหลั่งสารระงับปวดกลุ่ม opioid[59] ในรายของอาการปวดเรื้อรัง พบว่ามีความผิดปกติของการดัดแปลงการเชื่อมต่อของการส่งผ่านกระแสประสาท (synaptic plasticity) แบบกระตุ้นมากเกินไป long term potential ในส่วนของไขสันหลังส่วน dorsal horn[60] ซึ่งจากการศึกษาพบว่า การฝังเข็มสามารถให้ผลดัดแปลงการเชื่อมต่อของการส่งผ่านกระแสประสาทเป็นแบบยับยั้ง long term depression[61-62] ซึ่งมีผลระงับปวดได้

การฝังเข็มสามารถระงับปวดได้ทั้งในระบบประสาทส่วนกลาง และส่วนปลาย โดยที่ระดับส่วนปลายระบบประสาท การฝังเข็มสามารถเพิ่มระดับความต้านทานของตัวรับความเจ็บปวด (pain threshold), การฝังเข็มลดการหลั่งของสารสื่ออักเสบต่าง ๆ (cyclooxygenase-2 (COX-2), prostaglandin E2 (PGE2), interleukin-1β (IL-1β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin -8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10)[63-64] การฝังเข็มสามารถกระตุ้นให้สารสื่อประสาทกลุ่มต่าง ๆ รวมถึง opioid serotonin norepinephrine ที่มีผลระงับปวดให้หลั่งออกมาจากภายในร่างกาย จากทั้งระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย การฝังเข็มมีผลกระตุ้นระบบยับยั้งกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวดที่ส่งลงมาจากสมอง (descending pain inhibitory system) โดยลดการหลั่งของสารสื่อประสาทที่กระตุ้นการส่งกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวด (glutamate excitatory neurotransmitter) จากตัวรับกลุ่ม N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) และเพิ่มการหลั่งของสารสื่อประสาทที่ยับยั้งการส่งกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวด (GABA inhibitory neurotransmitter)

บทวิจารณ์

จากการทบทวนวรรณกรรมต่าง ๆ จำนวนมาก แสดงให้เห็นหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ว่า การฝังเข็มสามารถระงับความรู้สึกเจ็บปวดได้ ด้วยการเข้าไปแทรกแซงกลไกการรับความรู้สึกเจ็บปวดทั้งในระบบประสาทส่วนกลาง และส่วนปลาย โดยที่ระดับระบบประสาทส่วนปลาย การฝังเข็มมีกลไกในการเพิ่มระดับความต้านทานต่อความรู้สึกเจ็บปวด, การฝังเข็มช่วยลดการหลั่งของสารสื่ออักเสบต่าง ๆ (cyclooxygenase-2 (COX-2), prostaglandin E2 (PGE2), interleukin-1β (IL-1β), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10) และผลที่สำคัญอย่างยิ่งภายหลังการฝังเข็ม คือ มีกลไกการกระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาทที่ให้ผลระงับความรู้สึกเจ็บปวด[63] ได้แก่ opioid, serotonin, norepinephrine ออกมาจากภายในร่างกายของผู้ป่วยเองทั้งจากระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย (ภาพที่ 2) การวัดปริมาณสารเหล่านี้ด้วยวิธีทางวิทยาศาสตร์ พบมีปริมาณเพิ่มขึ้นหลังฝังเข็ม

และสามารถใช้ยาต้าน เช่น naloxone แอนติบอดีต่อต้านของสารนั้น ๆ หรือ ยาชาเพื่อลบล้างฤทธิ์การระงับปวดของการฝังเข็มได้ การฝังเข็มยังส่งผลแทรกแซงการปรับแต่งสัญญาณของกลไกการรับความรู้สึกเจ็บปวด โดยมีกลไกกระตุ้นระบบยับยั้งกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวดที่ส่งลงมาจากสมอง ด้วยกลไกลดการหลั่งของสารสื่อประสาทที่กระตุ้นการส่งกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวด (glutamate excitatory neurotransmitter) และกลไกเพิ่มการหลั่งของสารสื่อประสาทที่ยับยั้งการส่งกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวด (GABA inhibitory neurotransmitter) อีกทั้งการฝังเข็มยังมีผลลดการทำงานของสมองส่วนที่รับรู้ความรู้สึกเจ็บปวดอีกด้วย อย่างไรก็ตาม ผลของการระงับปวดจากการฝังเข็มอาจแตกต่างกันในแต่ละบุคคล กลุ่มคนที่ไม่ตอบสนองต่อการฝังเข็มเนื่องจากมีโปรตีน cholecystokinin (CCK) ที่มีฤทธิ์ต่อต้านสารกลุ่ม opioid ทำให้ไม่ให้ผลระงับปวด[65-67] ผลของการระงับปวดยังขึ้นอยู่กับชนิดของความรู้สึกเจ็บปวด ชนิดของการฝังเข็ม[9] ระดับคลื่นความถี่ของการกระตุ้น[31,68-69] ตำแหน่งของการฝังเข็ม และประสบการณ์ของผู้ฝังเข็ม การฝังเข็มสามารถให้ผลระงับปวดในระดับสมอง[70] ให้ผลระงับปวดเฉพาะที่[30,71] หรือทั้งตำแหน่งเฉพาะที่และห่างไกลออกไป[72] ทั้งนี้ขึ้นกับตำแหน่งการฝังเข็ม ผลของการระงับปวดสามารถอยู่ได้นาน 0.5-3 ชั่วโมง[30,73] การฝังเข็มสามารถออกฤทธิ์แบบสะสม กรณีฝังเข็มอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 2-4 สัปดาห์[64,74] เนื่องจากการฝังเข็มสามารถให้ผลเสริมฤทธิ์เมื่อใช้ร่วมกับยาระงับปวดกลุ่ม opioid และยาชา จึงมีการนำการฝังเข็มมาใช้มากขึ้นในทางการแพทย์เพื่อระงับปวดแบบเฉียบพลัน[75] ระงับปวดภายหลังการผ่าตัด[73,76] ระงับปวดโรคเรื้อรัง[77-79] ทั้งนี้ การฝังเข็มเป็นศาสตร์การรักษาอาการเจ็บปวดแขนงหนึ่ง เช่นเดียวกับแพทย์แผนปัจจุบัน การติดตามผลการรักษาเป็นสิ่งสำคัญ[80] การฝังเข็มจะปลอดภัย ถ้ามีเทคนิคการปลอดเชื้อที่ดี ควรเพิ่มความระมัดระวัง ในการฝังเข็มใกล้กับบริเวณช่องอก เพราะพบภาวะทะลุเข้าช่องอก (pneumothorax) หรือการติดเชื้อแทรกซ้อนได้[5]

อุปสรรคโดยรวมของการฝังเข็ม คือ การกำหนดตำแหน่ง วิธีที่แน่นอน และการแปลผลการรักษา หลักการฝังเข็มต้องฝังเข็มตามตำแหน่งฝังเข็มบนเส้นลมปราณตามศาสตร์การแพทย์แผนจีนถึงจะให้ผลระงับปวด[18,34] แต่ยังมีข้อโต้เถียง เนื่องจากบางการศึกษาพบว่า แม้ว่าจะฝังเข็มบนจุดที่ไม่อยู่บนเส้นลมปราณก็ให้ผลการระงับปวด[20,81] บางรายงานพบว่าความรู้สึกกดหน่วง (de-qi)[82] ที่ตำแน่งการฝังเข็มที่ถูกจุด (ashi point) ให้ผลระงับปวดได้ดีกว่าการฝังเข็มที่ตำแหน่งอื่น[83-84] แต่ความรู้สึกกดหน่วงดังกล่าว และระดับความปวดที่ลดลงนั้น แตกต่างกันในแต่ละบุคคล ยากต่อการแปลผล การรวบรวมข้อมูลการสรุปผลเป็นตำแหน่งเฉพาะเจาะจง ทำให้ยากต่อการสรุปเป็นวิธีการฝังเข็มที่เฉพาะเจาะจงต่อโรคนั้น ๆ[85-86] นอกจากนี้ เริ่มมีการวิจัยทางวิทยาศาสตร์เพิ่มมากขึ้นเพื่อพิสูจน์ผลของการฝังเข็มต่อการรักษาโรคอื่น ๆ ต่อไป

บทสรุป

การฝังเข็มเพื่อระงับปวด เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่คนไข้สามารถเลือกใช้ได้อย่างได้ผล และมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์สนับสนุนอย่างแน่ชัดว่าการฝังเข็มสามารถระงับปวดได้จริง โดยออกฤทธิ์ระงับปวดได้ในทุกขั้นตอนของกลไกการรับความรู้สึกเจ็บปวด ทั้งในระบบประสาทส่วนปลาย และส่วนกลาง ซึ่งผลจากการฝังเข็มส่วนใหญ่เป็นการกระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาทกลุ่ม opioid ที่มีฤทธิ์ระงับความรู้สึกเจ็บ

ปวดทั้งในระบบประสาทส่วนปลาย และส่วนกลาง ออกมาจากภายในร่างกายของผู้ป่วยเอง อีกทั้งการฝังเข็มยังกระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาทกลุ่ม serotonin และ norepinephrine ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นระบบยับยั้งความรู้สึกเจ็บปวดที่ส่งสัญญาณกลับมาจากสมอง การฝังเข็มยังลดการหลั่งสารสื่ออักเสบชนิดต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดที่บริเวณระบบประสาทส่วนปลาย การฝังเข็มยังช่วยเพิ่มระดับความต้านทานต่อความรู้สึกเจ็บปวดที่ระบบประสาทส่วนปลายรับความรู้สึกได้ ซึ่งการสรุปเป็นกลไกการระงับความรู้สึกเจ็บปวดจากการฝังเข็มในการทบทวนวรรณกรรมนี้ ได้ข้อสรุปมาจากการรวบรวมหลักฐานงานวิจัยทางวิทยาศาสตร์ที่น่าเชื่อถือและมีจำนวนมากพอ อย่างไรก็ดี การเลือกใช้วิธีการระงับปวดด้วยการแพทย์แผนปัจจุบัน และ/หรือการฝังเข็ม ควรมีการปรับการรักษาให้เหมาะสมในแต่ละบุคคล และติดตามประเมินผลภายหลังการรักษาอย่างใกล้ชิด เพราะอาจให้ผลการรักษาที่แตกต่างกันได้ เนื่องจากความเจ็บปวดเป็นประสบการณ์เฉพาะบุคคล

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ Associate Professor Dr.Masatoshi Suzuki, University of Wisconsin-Madison, USA ที่ให้คำแนะนำด้านวิชาการ อธิการบดี มหาวิทยาลัยราชภัฏจันทรเกษม คณบดี ผู้อำนวยการ คณาจารย์ ผู้ทรงคุณวุฒิ เจ้าหน้าที่คณะเกษตรและชีวภาพ มหาวิทยาลัยราชภัฏจันทรเกษม โรงพยาบาลสัตว์มหาวิทยาลัยราชภัฏจันทรเกษม วิทยาลัยการแพทย์ทางเลือก แพทย์แผนจีน มหาวิทยาลัยราชภัฏจันทรเกษม และทุกท่านที่มีส่วนในการทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้

References

1. Pergolizzi J, Ahlbeck K, Aldington D, Alon E, Coluzzi F, Dahan A, Huygen F, Kocot-Kępska M, Mangas A, Mavrocordatos P, Morlion B, Mýller-Schwefe G, Nicolaou A, Pêrez Hernândez C, Sichére P, Schâfer M, Varrassi G. The development of chronic pain: physiological CHANGE necessitates a multidisciplinary approach to treatment. Curr Med Res Opin. 2013;29(9):1127-35.
2. Bergh I, Steen G, Waern M, Johansson B, Odên A, Sjöström B, Steen B. Pain and its relation to cognitive function and depressive symptoms: a Swedish population study of 70-year-old men and women. J Pain Symptom Manage. 2003;26(4):903-12.
3. Wells N, Pasero C, McCaffery M. Improving the Quality of Care Through Pain Assessment and Management. In: Hughes RG, editor. Patient safety and quality: An evidence-based handbook for nurses. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2008.
4. Glowacki D. Effective pain management and improvements in patients' outcomes and satisfaction. Crit Care Nurse. 2015;35(3):33-41.
5. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Conference. Acupuncture. JAMA. 1998;280(17):1518-24.
6. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. Natl Health Stat Report. 2008(12):1-23.
7. World Health Organization. Acupuncture: review and analysis of reports on controlled clinical trials. Geneva: World Health Organization; 2002. 81 p.
8. Zhang R, Lao L, Ren K, Berman BM. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain. Anesthesiology. 2014;120(2):482-503.
9. Ulett GA, Han S, Han JS. Electroacupuncture: mechanisms and clinical application. Biol Psychiatry. 1998;44(2):129-38.
10. Merskey HaB, N. Classification of chronic pain: a Current list with definitions and notes on usage. 2nd ed. Seattle: International Association for the Study of Pain Press; 1994.
11. Muir WW, 3rd, Woolf CJ. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. J Am Vet Med Assoc. 2001;219(10):1346-56.

12. Institute of Medicine Committee on Pain, Disability, Chronic Illness Behavior. Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives. In: Osterweis M, Kleinman A, Mechanic D, editors. Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives. Washington (DC): National Academies Press; 1987.
13. Rainville P. Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. Curr Opin Neurobiol. 2002;12(2):195-204.
14. Dong ZQ, Ma F, Xie H, Wang YQ, Wu GC. Changes of expression of glial cell line-derived neurotrophic factor and its receptor in dorsal root ganglions and spinal dorsal horn during electroacupuncture treatment in neuropathic pain rats. Neurosci Lett. 2005;376(2):143-8.
15. Kimura K, Masuda K, Wakayama I. Changes in skin blood flow and skin sympathetic nerve activity in response to manual acupuncture stimulation in humans. Am JChin Med. 2006;34(2):189-96.
16. Dougherty DD, Kong J, Webb M, Bonab AA, Fischman AJ, Gollub RL. A combined [11C] diprenorphine PET study and fMRI study of acupuncture analgesia. Behav Brain Res. 2008;193(1):63-8.
17. Hui KK, Liu J, Makris N, Gollub RL, Chen AJ, Moore CI, Kennedy DN, Rosen BR, Kwong KK. Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: evidence from fMRI studies in normal subjects. Hum Brain Mapp. 2000;9(1):13-25.
18. Stacher G, Wancura I, Bauer P, Lahoda R, Schulze D. Effect of acupuncture of pain threshold and pain tolerance determined by electrical stimulation of the skin: a controlled study. Am J Chin Med (Gard City N Y). 1975;3(2):143-9.
19. Wu S, Yamaguchi H, Shibutani K. Effect of acupuncture on perception threshold: a randomised controlled trial. Acupunct Med. 2012;30(1):32-6.
20. Baeumler PI, Fleckenstein J, Takayama S, Simang M, Seki T, Irnich D. Effects of acupuncture on sensory perception: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(12):e113731.
21. Research Group of Acupuncture Analgesia, Beijing Medical College. The effect of acupuncture on pain threshold of the skin on human volunteers. Chin Med J. 1973;3:151-7.
22. Lao L, Zhang RX, Zhang G, Wang X, Berman BM, Ren K. A parametric study of electroacupuncture on persistent hyperalgesia and Fos protein expression in rats. Brain Res. 2004;1020(1-2):18-29.
23. Kong J, Fufa DT, Gerber AJ, Rosman IS, Vangel MG, Gracely RH, Gollub RL. Psychophysical outcomes from a randomized pilot study of manual, electro, and sham acupuncture treatment on experimentally induced thermal pain. J Pain. 2005;6(1):55-64.
24. Du J, He L. Alterations of spinal dorsal horn substance P following electroacupuncture analgesia--a study of the formalin test with immunohistochemistry and densitometry. Acupunct Electrother Res. 1992;17(1):1-6.
25. Lee JH, Jang KJ, Lee YT, Choi YH, Choi BT. Electroacupuncture inhibits inflammatory edema and hyperalgesia through regulation of cyclooxygenase synthesis in both peripheral and central nociceptive sites. Am J Chin Med. 2006;34(6):981-8.
26. Xu FY, Gan JH, Li WP, Yang M, Liu X. Effect of electroacupuncture on the level of IL-1beta and TNF-alpha in patients with osteoarthritis. Zhongguo Zhen Jiu. 2009;29(7):529-31.
27. Yuan SY, Qin Z, Liu DS, Yin WQ, Zhang ZL, Li SG. Acupuncture for chronic pelvic pain syndromes (CPPS) and its effect on cytokines in prostatic fluid. Zhongguo Zhen Jiu. 2011;31(1):11-4.
28. Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. Clin Neuropharmacol. 1993;16(1):1-18.
29. Zhang RX, Lao L, Wang L, Liu B, Wang X, Ren K, Berman BM. Involvement of opioid receptors in electroacupuncture-produced anti-hyperalgesia in rats with peripheral inflammation. Brain Res. 2004;1020(1-2):12-7.
30. Zhang GG, Yu C, Lee W, Lao L, Ren K, Berman BM. Involvement of peripheral opioid mechanisms in electroacupuncture analgesia. Explore (NY). 2005;1(5):365-71.
31. Han JS. Acupuncture and endorphins. Neurosci Lett. 2004;361(1-3):258-61.
32. Han JS. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. Trends Neurosci. 2003;26(1):17-22.
33. Kim HY, Wang J, Lee I, Kim HK, Chung K, Chung JM. Electroacupuncture suppresses capsaicin-induced secondary hyperalgesia through an endogenous spinal opioid mechanism. Pain. 2009;145(3):332-40.
34. Harris RE, Zubieta JK, Scott DJ, Napadow V, Gracely RH, Clauw DJ. Traditional Chinese acupuncture and placebo (sham) acupuncture are differentiated by their effects on mu-opioid receptors (MORs). Neuroimage. 2009;47(3):1077-85.

35. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. J Neurosci. 2007;27(37):10000-6.
36. Xie GX, Han JS, Hollt V. Electroacupuncture analgesia blocked by microinjection of anti-beta-endorphin antiserum into periaqueductal gray of the rabbit. Int J Neurosci. 1983;18(3-4):287-91.
37. Li X, Eisenach JC. alpha2A-adrenoceptor stimulation reduces capsaicin-induced glutamate release from spinal cord synaptosomes. J Pharmacol Exp Ther. 2001;299(3):939-44.
38. Sun RQ, Wang HC, Wan Y, Jing Z, Luo F, Han JS, Wang Y. Suppression of neuropathic pain by peripheral electrical stimulation in rats: mu-opioid receptor and NMDA receptor implicated. Exp Neurol. 2004;187(1):23-9.
39. Choi BT, Kang J, Jo UB. Effects of electroacupuncture with different frequencies on spinal ionotropic glutamate receptor expression in complete Freund's adjuvant-injected rat. Acta Histochem. 2005;107(1):67-76.
40. Ma C, Li CX, Yi JL, Yan LP. Effects of electroacupuncture on glutamate and aspartic acid contents in the dorsal root ganglion and spinal cord in rats with neuropathic pain. Zhen Ci Yan Jiu. 2008;33(4):250-4.
41. Park JH , Han JB , Kim SK , Park JH , Go DH , Sun B , Min BI. Spinal GABA receptors mediate the suppressive effect of electroacupuncture on cold allodynia in rats. Brain Res. 2010;1322:24-9.
42. Kim SK, Park JH, Bae SJ, Kim JH, Hwang BG, Min BI, Park DS, Na HS. Effects of electroacupuncture on cold allodynia in a rat model of neuropathic pain: mediation by spinal adrenergic and serotonergic receptors. Exp Neurol. 2005;195(2):430-6.
43. Qiao LN, Yang YS, Wang JY, Gao YH, Han YJ, Chen SP, Ji CF, Liu JL. Effects of electroacupuncture at "Futu" (LI 18), etc. on expression of spinal 5-HT 1 AR mRNA, 5-HT 2 AR mRNA and protein in rats with neck incision pain. Zhen Ci Yan Jiu. 2011;36(6):391-6.
44. Chang FC, Tsai HY, Yu MC, Yi PL, Lin JG. The central serotonergic system mediates the analgesic effect of electroacupuncture on ZUSANLI (ST36) acupoints. J Biomed Sci. 2004;11(2):179-85.
45. Yoo YC, Oh JH, Kwon TD, Lee YK, Bai SJ. Analgesic mechanism of electroacupuncture in an arthritic pain model of rats: a neurotransmitter study. Yonsei Med J. 2011;52(6):1016-21.
46. Baek YH, Choi DY, Yang HI, Park DS. Analgesic effect of electroacupuncture on inflammatory pain in the rat model of collagen-induced arthritis: mediation by cholinergic and serotonergic receptors. Brain Res. 2005;1057(1-2):181-5.
47. Koo ST, Lim KS, Chung K, Ju H, Chung JM. Electroacupuncture-induced analgesia in a rat model of ankle sprain pain is mediated by spinal alpha-adrenoceptors. Pain. 2008;135(1-2):11-9.
48. Zhang Y, Zhang RX, Zhang M, Shen XY, Li A, Xin J, Ren K, Berman BM, Tan M, Lao L. Electroacupuncture inhibition of hyperalgesia in an inflammatory pain rat model: involvement of distinct spinal serotonin and norepinephrine receptor subtypes. Br J Anaesth. 2012;109(2):245-52.
49. Li A, Wang Y, Xin J, Lao L, Ren K, Berman BM, Zhang RX. Electroacupuncture suppresses hyperalgesia and spinal Fos expression by activating the descending inhibitory system. Brain Res. 2007;1186:171-9.
50 Wu MT, Sheen JM, Chuang KH, Yang P, Chin SL, Tsai CY, Chen CJ, Liao JR, Lai PH, Chu KA, Pan HB, Yang CF. Neuronal specificity of acupuncture response: a fMRI study with electroacupuncture. Neuroimage. 2002;16(4):1028-37.
51. Zhang WT, Jin Z, Huang J, Zhang L, Zeng YW, Luo F, Chen AC, Han JS. Modulation of cold pain in human brain by electric acupoint stimulation: evidence from fMRI. Neuroreport. 2003;14(12):1591-6.
52. Mayer DJ. Analgesia produced by electrical stimulation of the brain. Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry. 1984;8(4-6):557-64.
53. Adams JE. Naloxone reversal of analgesia produced by brain stimulation in the human. Pain. 1976;2(2):161-6.
54. Zhang RX, Lao L, Wang X, Fan A, Wang L, Ren K, Berman BM. Electroacupuncture attenuates inflammation in a rat model. J Altern Complement Med. 2005;11(1):135-42.
55. Dallman MF, Akana SF, Strack AM, Scribner KS, Pecoraro N, La Fleur SE, Houshyar H, Gomez F. Chronic stress-induced effects of corticosterone on brain: direct and indirect. Ann N Y Acad Sci. 2004;1018:141-50.
56. Sarchielli P, Alberti A, Candeliere A, Floridi A, Capocchi G, Calabresi P. Glial cell line-derived neurotrophic factor and somatostatin levels in cerebrospinal fluid of patients affected by chronic migraine and fibromyalgia. Cephalalgia. 2006;26(4):409-15.
57. Kvorning N, Akeson J. Plasma adrenaline increases in

anesthetized patients given electro-acupuncture before surgery. Pain Med. 2010;11(7):1126-31.

58. Millan MJ. Descending control of pain. Prog Neurobiol. 2002;66(6):355-474.
59. Binder W, Mousa SA, Sitte N, Kaiser M, Stein C, Schafer M. Sympathetic activation triggers endogenous opioid release and analgesia within peripheral inflamed tissue. Eur J Neurosci. 2004;20(1):92-100.
60. Bliss TV, Cooke SF. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. Clinics. 2011;66 Suppl 1:3-17.
61. Xing GG, Liu FY, Qu XX, Han JS, Wan Y. Long-term synaptic plasticity in the spinal dorsal horn and its modulation by electroacupuncture in rats with neuropathic pain. Exp Neurol. 2007;208(2):323-32.
62. Ma C, Feng KH, Yan LP. [Effects of electroacupuncture on long-term potentiation of synaptic transmission in spinal dorsal horn in rats with neuropathic pain]. Zhen Ci Yan Jiu. 2009;34(5):324-8.
63. Jeong HJ, Hong SH, Nam YC, Yang HS, Lyu YS, Baek SH, Lee HJ, Kim HM. The effect of acupuncture on proinflammatory cytokine production in patients with chronic headache: a preliminary report. Am J Chin Med. 2003;31(6):945-54.
64. Gao YH, Wang JY, Qiao LN, Chen SP, Tan LH, Xu QL, Liu JL. NK cells mediate the cumulative analgesic effect of electroacupuncture in a rat model of neuropathic pain. BMC Complement Altern Med. 2014;14:316.
65. Huang C, Hu ZP, Jiang SZ, Li HT, Han JS, Wan Y. CCK(B) receptor antagonist L365,260 potentiates the efficacy to and reverses chronic tolerance to electroacupuncture-induced analgesia in mice. Brain Res Bull. 2007;71(5):447-51.
66. Li M, Tjen ALSC, Guo ZL, Longhurst JC. Electroacupuncture modulation of reflex hypertension in rats: role of cholecystokinin octapeptide. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2013;305(4):R404-13.
67. Chae Y, Park HJ, Hahm DH, Yi SH, Lee H. Individual differences of acupuncture analgesia in humans using cDNA microarray. J Physiol Sci. 2006;56(6):425-31.
68. Cao W, Deng Y, Dong X, Wang Y, Lu Z. Effects of electroacupuncture at different frequencies on the nociceptive response and central contents of GABA and glutamic acid in arthritic rats. Zhen Ci Yan Jiu. 1993;18(1):48-52.
69. Cheng LL, Ding MX, Xiong C, Zhou MY, Qiu ZY, Wang Q. Effects of electroacupuncture of different frequencies on the release profile of endogenous opioid peptides in the central nerve system of goats. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:476457.
70. Parmen V. Electroacupuncture analgesia in a rabbit ovariohysterectomy. J Acupunct Meridian Stud. 2014;7(1):15-24.
71. Park JY, Park JJ, Jeon S, Doo AR, Kim SN, Lee H, Chae Y, Maixner W, Lee H, Park HJ. From peripheral to central: the role of ERK signaling pathway in acupuncture analgesia. J Pain. 2014;15(5):535-49.
72. Han JS. Acupuncture analgesia: areas of consensus and controversy. Pain. 2011;152(3 Suppl):S41-8.
73. Lu TW, Wei IP, Liu YH, Hsu WC, Wang TM, Chang CF, Lin JG. Immediate effects of acupuncture on gait patterns in patients with knee osteoarthritis. Chin Med J. 2010;123(2):165-72.
74. Xu Q, Liu T, Chen S, Gao Y, Wang J, Qiao L, Liu J. Correlation between the cumulative analgesic effect of electroacupuncture intervention and synaptic plasticity of hypothalamic paraventricular nucleus neurons in rats with sciatica. Neural Regen Res. 2013;8(3):218-25.
75. Shokrani O, Saghaei M, Ashrafi F, Sadeghi A. Electrical stimulation of acupuncture points for analgesia during bone marrow aspiration and biopsy: A randomized double-blind placebo-controlled trial. Adv Biomed Res. 2014;3:125.
76. Li X, Zhou K, Zhang E, Qi Z, Sun W, Xu L, Cai Y, Wang R. Therapeutic effect of electroacupuncture, massage, and blocking therapy on external humeral epicondylitis. J Tradit Chin Med. 2014;34(3):261-6.
77. Weiss J, Quante S, Xue F, Muche R, Reuss-Borst M. Effectiveness and acceptance of acupuncture in patients with chronic low back pain: results of a prospective, randomized, controlled trial. J Altern Complement Med. 2013;19(12):935-41.
78. Stival RS, Cavalheiro PR, Stasiak CE, Galdino DT, Hoekstra BE, Schafranski MD. Acupuncture in fibromyalgia: a randomized, controlled study addressing the immediate pain response. Rev Bras Reumatol. 2014;54(6):431-6.
79. Tao W, Luo X, Cui B, Liang D, Wang C, Duan Y, Li X, Zhou S, Zhao M, Li Y, He Y, Wang S, Kelley KW, Jiang P, Liu Q. Practice of traditional Chinese medicine for psycho-behavioral intervention improves quality of life in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2015;6(37):39725-39.

80. Jiwlawat S, Durongphongtorn S. The Antinociceptive Effects of Tramadol on the Thermal Threshold Response in Cats. The Thai Journal of Veterinary Medicine. 2011;41(2):171-8.
81. Zaslawski CJ, Cobbin D, Lidums E, Petocz P. The impact of site specificity and needle manipulation on changes to pain pressure threshold following manual acupuncture: a controlled study. Complement Ther Med. 2003;11(1):11-21.
82. Bai L, Qin W, Tian J, Dong M, Pan X, Chen P,Dai J, Yang W, Liu Y. Acupuncture modulates spontaneous activities in the anticorrelated resting brain networks. Brain Res. 2009;1279:37-49.
83. Wang KF, Zhang LJ, Lu F, Lu YH, Yang CH. Can Ashi points stimulation have specific effects on shoulder pain? A systematic review of randomized controlled trials. Chinese J Integr Med. 2016;22(6):467-72.
84. Inoue M, Kitakoji H, Ishizaki N, Tawa M, Yano T, Katsumi Y, Kawakita K. Relief of low back pain immediately after acupuncture treatment--a randomised, placebo controlled trial. Acupunct Med. 2006;24(3):103-8.
85. Miao EY. Clinical critical qualitative evaluation of the selected randomized controlled trials in current acupuncture researches for low back pain. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. 2010;8(12):1133-46.
86. Yi M, Zhang H, Lao L, Xing GG, Wan Y. Anterior cingulate cortex is crucial for contra- but not ipsi-lateral electro-acupuncture in the formalin-induced inflammatory pain model of rats. Mol Pain. 2011;7:61.

View publication stats