



## Formación continuada

# Acupuntura y factores neurotróficos

Roberto González González<sup>a,\*</sup> y Amalia Dávila Hernández<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía del Instituto Politécnico Nacional, Instituto Nacional de Cancerología, México DF, México

<sup>b</sup>Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, México DF, México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 6 de mayo de 2014

Aceptado el 20 de mayo de 2014

*Palabras clave:*

Factores neurotróficos

Factor neurotrófico derivado  
del cerebro

Neurotrofina

Factor de crecimiento nerviosos

Factor neurotrófico derivado  
de células gliales

Acupuntura

### RESUMEN

La acupuntura se usa con éxito en el tratamiento de algunas enfermedades propias del sistema nervioso en las que entre sus procesos fisiopatológicos están involucrados los factores neurotróficos. Se documenta la participación de la acupuntura en depresión, isquemia cerebral, lesión medular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lesión del nervio ciático, lesión del plexo braquial, hipoxia isquemia neonatal y ambliopía. Se discute cómo se puede entender los factores neurotróficos en el contexto de la Medicina Tradicional China y se propone una serie de puntos para aumentar el efecto sobre los factores neurotróficos y sobre los mecanismos por los que la acupuntura puede regular dichos factores.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Acupuncture and neurotrophic factors

#### ABSTRACT

Acupuncture is used successfully in the treatment of some diseases of the nervous system that are involved in neurotrophic factors among their pathophysiological processes. We document the participation of acupuncture in depression, cerebral ischemia, spinal cord injury, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, injury of the sciatic nerve, brachial plexus injury, hypoxia ischemia neonatal and amblyopia. We discuss how neurotrophic factors can be understood in the context of Traditional Chinese Medicine, and we propose a series of points to increase the effectiveness of neurotrophic factors and the mechanisms by which acupuncture can regulate such factors.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

*Keywords:*

Neurotrophic factors

Brain derived neurotrophic factor

Neurotrophin

Nerve growth factor

Derived neurotrophic factor glial  
cell

Acupuncture

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rgdos@hotmail.com (R. González González).

## Introducción

La acupuntura, uno de los procedimientos terapéuticos de la Medicina Tradicional China (MTC), ha demostrado su utilidad en el manejo de patologías del sistema nervioso (SN), hay evidencia de la utilidad de la acupuntura en el tratamiento al menos de 23 patologías propias del SN (Shi, 2011)<sup>1</sup>. En otro artículo se refieren 61 patologías del SN susceptibles de ser tratadas con acupuntura (Du et al, 2007)<sup>2</sup>.

La mayoría de estas patologías son tipo degenerativo y en sus procesos fisiopatológicos participan algunos de los factores neurotróficos. Dentro de los factores neurotróficos más importantes se encuentran: el factor de crecimiento nervioso (*nerve growth factor [NGF]*); el factor neurotrófico derivado del cerebro (*brain-derived neurotrophic factor [BDNF]*) y las neurotropinas (NT) NT-3 y NT-4/5. Estas moléculas se unen a 2 tipos de receptores: el primero incluye receptores tipo tirosincinasa A, B y C (TrkB, TrkC) y el segundo tipo es un receptor común a NT (P75 NTR). El conjunto de factores neurotróficos, sus receptores y el manejo intracelular de la señalización participan en la supervivencia neuronal, la plasticidad sináptica y la mielinización axonal. Por otra parte, las NT pueden estar involucradas en algunos de los procesos fisiopatológicos del dolor de tipo inflamatorio, enfermedades neurovegetativas y psiquiátricas (Du, 2008)<sup>3</sup>. A continuación se refieren algunas patologías en las que los factores neurotróficos están involucrados en su fisiopatología y el impacto que tiene la acupuntura sobre ellos.

## Depresión

En la depresión resultante de un estrés permanente, uno de los factores que participa en la fisiopatología de la depresión es la disminución de la arborización de las dendritas especialmente a nivel de la corteza prefrontal y diferentes regiones del hipocampo especialmente a nivel de las regiones CA1 y CA3. La disminución de la arborización se relaciona con la disminución en la producción de BDNF y/o sus receptores, principalmente TrkB (Bennett y Lagopoulos, 2014)<sup>4</sup>. En un modelo de depresión por estrés crónico en rata, se evaluó el efecto de la estimulación con acupuntura manual (AM) de los puntos *Baihui*, *Yintang* y *Neiguan*, sobre la expresión del gen de BDNF y su proteína en la corteza frontal y el hipocampo, encontrando que la acupuntura incrementa las concentraciones a un nivel similar al del grupo control, el efecto fue más evidente en el hipocampo (Liang et al, 2012)<sup>5</sup>.

En un modelo de depresión en rata por estrés crónico leve impredecible, se evaluaron varios procedimientos como AM sobre los puntos *Baihui-Taichong*, *Shanzhong-Neiguan*, electroacupuntura (EA) (2 Hz, durante 30 min, onda densa dispersa) y moxibustión sobre los mismos puntos, así como un grupo que fue administrado con amitriptilina y otro con solución salina. En todos los grupos así como en un grupo control se midieron las concentraciones de células positivas para BDNF mediante inmunohistoquímica en la región CA1 del hipocampo y la corteza cerebral, antes y después de 21 días de tratamiento. Los resultados mostraron que el grupo en el cual se detectó

mayor expresión fue el de EA, seguido del grupo de acupuntura y, posteriormente, del grupo moxibustión, la dupla de puntos con mejor resultado fue *Baihui-Taichong*. La intensidad de BDNF fue detectada tanto en el hipocampo como en la corteza (Li et al, 2008)<sup>6</sup>.

Uno de los cambios más importantes en la depresión es la disminución del factor transcripcional CREB (*cyclic adenosine monophosphate response element binding protein*); su disminución en determinadas regiones del cerebro se asocia con depresión. A pesar de que la respuesta vía CREB es compleja y variada, aquellos medicamentos o procedimientos que aumentan las concentraciones de CREB se asocian con una disminución de la gravedad de la depresión en humanos o del comportamiento depresivo en animales (Blendy, 2006)<sup>7</sup>. CREB regula la expresión de BDNF; la relación de valores bajos de CREB y BDNF también se relaciona con depresión (Grønli et al, 2006)<sup>8</sup>. La EA aumenta la producción de CREB y BDNF, al mismo tiempo que disminuye la conducta depresiva en la prueba de campo abierto (*open field*), además, revierte las alteraciones morfológicas de las neuronas en el giro dentado del hipocampo. Estos resultados fueron obtenidos después de 21 días de tratamiento con EA, en los puntos *Taichong* y *Hegu* alternando derecha izquierda, con estimulación en onda denso dispersa 2-20 Hz, sesiones diarias durante 20 min (Fu et al, 2009)<sup>9</sup>.

## Isquemia cerebral

Cuando se presenta lesión cerebral por isquemia, el tejido nervioso implementa una serie de mecanismos para evitar el daño cerebral y restaurar la función. Entre los mecanismos restauradores se encuentran los factores neurotróficos, uno de ellos el NGF (Chiaretti et al, 2008)<sup>10</sup>, también se incrementa la producción de otros factores como el factor neurotrófico derivado del cerebro (Kokaia et al, 1995)<sup>11</sup> y otras sustancias como el factor de crecimiento fibroblástico básico (*basic fibroblast growth factor [bFGF]*). Estos productos tienen un efecto protector contra la isquemia, favorecen los procesos de recuperación de las neuronas y activan procesos de angiogénesis que siguen al proceso isquémico (Schmidt-Kastner et al, 2001)<sup>12</sup>.

La acupuntura ha demostrado ser uno de los mejores procedimientos para rehabilitar al paciente que ha sufrido un evento vascular cerebral, se han documentado varios mecanismos de acción, recientemente se ha estudiado el efecto de la acupuntura sobre los factores neurotróficos. Se estudió el efecto de la EA sobre la concentración de BDNF y bFGF en un modelo de rata con isquemia e hiperlipidemia. El efecto de la EA se evaluó a "corto" y "largo" plazo, en el modelo a corto plazo se aplicó primero tratamiento en los puntos *Fenglong* y *Sanyinjiao*, después se creó el modelo de isquemia aplicando cloruro ferroso en la arteria cerebral media, para después de la isquemia aplicar EA en los puntos *Baihui* y *Shuigou*. La respuesta fue una elevación significativa de las concentraciones de BDNF y de bFGF en comparación al modelo de isquemia. El grupo en el que solo se aplicaron los puntos *Baihui* y *Shuigou*, aunque tuvo aumento, éste no fue tan prominente como en el grupo en el que previamente se aplicaron los puntos *Sanyinjiao* y *Fenglong*, la EA se aplicó en onda continua a 15 Hz durante 20 min, 1 vez al día durante 7 días (Shi et al, 2007)<sup>13</sup>.

En otro estudio se evaluó el efecto de la EA en un modelo de rata de edad avanzada con isquemia re-perfusión sobre las concentraciones de BDNF, los puntos seleccionados fueron Baihui, Shenshu y Zusanli, el modelo de isquemia se desarrolló en 4 arterias, las dos carótidas y las dos vertebrales, las cuales fueron pinzadas y liberadas después de 5 min para volver a pinzarlas 3 veces más. Una vez creado el modelo se aplicaron los puntos estimulados mediante EA a 2 Hz, onda continua, y 5 h después otra sesión. Posteriormente se cuantificaron las células positivas BDNF en la corteza cerebral, en la región CA3 del hipocampo y en los ganglios basales. En todos los tejidos el grupo tratado con EA se observó una elevación significativa en comparación con el grupo control. En consecuencia, se propone que la producción de este factor de crecimiento es uno de los mecanismos mediante el cual la acupuntura puede intervenir en la recuperación de este tipo de patologías (Sun y Xu, 2005)<sup>14</sup>.

En un estudio similar, inmediatamente después de generar el modelo de isquemia en la arteria cerebral media, se aplicó EA en Baihui a 5-10 Hz en onda denso-dispersa con estimulación intensa, durante 20 min; a las 5 h se volvió a aplicar el mismo tratamiento y 5 h después se sacrificaron las ratas para hacer la cuantificación de las neuronas positivas para NGF en el tejido nervioso isquémico. Los resultados mostraron que, en la rata testigo, las células positivas para NGF fueron relativamente bajas ( $4 \pm 0,3$ ); en la rata con isquemia sin EA mostró una elevación significativa en comparación con el grupo testigo ( $12 \pm 0,7$ ), y en el grupo tratado con EA una elevación significativa en comparación con los otros grupos ( $39 \pm 5$ ) ( $p < 0,05$ ). (Ji, 2005)<sup>15</sup>.

En otro estudio se generó un modelo en rata de isquemia-reperfusión por compresión de las arterias carótida interna, carótida externa y carótida común derechas y después de 1 h se reperfundió. Se aplicaron agujas siguiendo el modelo del Dr. Hua en las líneas parietotemporal oblicua anterior y en la línea parietotemporal oblicua posterior, las mismas que corresponden en los humanos. La estimulación fue hecha a 2-100 Hz durante 20 min (onda denso-dispersa; intensidad, 2 mA) y en sesiones diarias. A los 7, 14 y 28 días de tratamiento se evaluó el efecto mediante inmunohistoquímica; las células positivas para BDNF en el giro dentado del hipocampo (GD), así como el NSS (Neuropathy Symptom Score). Los resultados mostraron modificaciones significativas; por una parte hay disminución en la prueba de evaluación neuropático, y por otra, aumento de la detección de BDNF ( $p < 0,05$  a  $p < 0,01$ ), especialmente en cuanto a los valores del factor, las diferencias son más notables a los 7 y 14 días ( $p < 0,01$ ) (Liu et al, 2010)<sup>16</sup>.

## Lesión medular

Otra de las patologías en las que están involucrados los factores neurotróficos es la lesión medular. Se sabe que con posterioridad a la lesión medular aguda se incrementa la producción de varios factores neurotróficos como BDNF, NGF y NT3 (Brown et al, 2007)<sup>17</sup>. Estos factores participan de manera muy evidente en la reparación del tejido dañado a pesar de que algunas de estas NT pueden tener efectos adversos, como por ejemplo el NGF que, en ciertas circunstancias, facilita la apoptosis y es responsable, al menos en parte, de la disreflexia y dolor resultantes de la lesión (Brown et al, 2004)<sup>18</sup>. Los factores neurotróficos

promueven la reparación del tejido dañado durante la recuperación, pero su efecto se evidencia especialmente en algunas regiones específicas de la médula. La acupuntura ha demostrado ser útil en la rehabilitación de pacientes que han sufrido algún daño medular (Zhang, 2002<sup>19</sup>; Xu et al, 1994<sup>20</sup>); además se han hecho algunos estudios en animales con hemisección medular tratados con acupuntura con resultados favorables (Zhong et al, 2009)<sup>21</sup>. Se han realizado algunos estudios para dilucidar el efecto terapéutico de la acupuntura en la lesión medular evaluando el impacto de la acupuntura sobre las NT. En un modelo murino de sección medular donde se evalúa el efecto de diversos puntos en el manejo de la retención urinaria, así como el efecto sobre el BDNF y su receptor TrkB y la excitabilidad del músculo detrusor, los puntos usados fueron Guanyuan y Shuidao. Estos puntos fueron estimulados con EA a 2-15 Hz durante 20 min y onda denso-dispersa de 1 mA de intensidad durante 10 días. Posteriormente se evalúo el número de células positivas para BDNF en la médula espinal dañada y el grado de excitabilidad del músculo detrusor. Los resultados muestran que la función del músculo es significativamente mejor en el grupo de acupuntura con cualquiera de los puntos en comparación con el grupo de hemisección, y cuando se comparan entre los puntos, el punto Guanyuan es significativamente mejor que el punto Shuidao. Se encontró un aumento significativo de las células positivas para BDNF y su receptor TrkB, mediante inmunohistoquímica (Wang et al, 2009)<sup>22</sup>. En otro estudio se desarrolló un modelo de sección completa de la médula a nivel de T11 en ratas Sprague Dawley, después se aplicó tratamiento con EA en 2 grupos de puntos Sanyinjiao + Futu; Zusanli + Xuanzhong. Se sacrificaron las ratas a los días 1, 3, 7 y 14 y se comparó con un grupo control en el cual solo se hizo la cirugía sin sección. Se cuantificaron las concentraciones del ARN mensajero (mARN) de BDNF medidas por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa a nivel del extremo proximal, el extremo distal al corte, el cerebro y el músculo sóleo. Los resultados mostraron que había aumento significativo del mARN de BDNF en el grupo del músculo sóleo a los 14 días ( $p < 0,05$ ); en el resto de los tejidos, a pesar de las diferencias, no era significativo (Yang et al, 2007)<sup>23</sup>. En otro estudio, en el cual se realizó una lesión en la médula espinal a nivel de T11 y después se aplicó EA sobre los puntos ubicados en el nivel intervertebral inmediatamente superior e inferior a la lesión, el polo positivo se colocó en la aguja proximal y el negativo en el punto distal (onda denso-dispersa; frecuencia, 0,5 ms) durante 30 min en sesiones diarias (6 días fue equivalente a 1 período de tratamiento, 2 días de descanso entre 2 períodos). En total se dieron 4 períodos de tratamiento. Se evaluó la expresión de NGF y su receptor TrkA, así como la movilidad, mediante la escala de calificación estandarizada del aparato locomotor (Basso-Beattie-Bresnahan). Se reportó un aumento significativo ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ) de las células positivas para NGF y el receptor TrkA mediante inmunohistoquímica en comparación con el modelo de sección, así como mejoría en la evaluación de la actividad locomotora (Chen et al, 2006)<sup>24</sup>. En otro estudio en el que se usó un modelo de lesión medular tipo Allen, a nivel de T10, se cuantificó la expresión del mARN para c-fos y mARN para BDNF en los grupos control sano, modelo, dexametasona y EA. El grupo de EA se trató inmediatamente después de la lesión durante 30 min (tras 6 h) y después 1 vez al día hasta el momento de su sacrificio para la medición

de los marcadores biológicos. Los puntos seleccionados fueron los paravertebrales a nivel de la lesión (1 Hz, intensidad 0,5 V). En los días 1, 3, 7 y 14 tras la lesión y el tratamiento se sacrificaron. Los resultados muestran un aumento muy importante durante el primer día de mARN c-fos. En los 3 grupos tratados hubo una disminución al tercer día y elevación y sostenimiento en los días 7 y 14. Sin embargo, la intensidad de la expresión del mARN c-fos es más notable que en el grupo de dexametasona y el grupo modelo ( $p < 0,01$ ). De la misma forma, para el mARN BDNF se produce una elevación al principio pero en el día 7 hay una elevación muy evidente, sostenida hasta el día 14, y la diferencia con el grupo de dexametasona es significativa ( $p < 0,05$ ) (Ma et al, 2005)<sup>25</sup>.

### Enfermedad de Alzheimer

La investigación reciente reporta que los factores neurotróficos pueden participar en la fisiopatología de ciertas enfermedades degenerativas como la enfermedad de Alzheimer. Se ha observado que en las neuronas sobrevivientes del hipocampo se produce un aumento del NGF y una disminución del BDNF; asimismo, también disminuyen los receptores TrkA en la corteza y los ganglios basales (Siegel y Chauhan, 2000)<sup>26</sup>. En un modelo de enfermedad de Alzheimer en rata, generado por la inyección del betaamiloide 25-35, se aplicó EA en el punto *Fengfu* (ahí se colocó el polo positivo y el polo negativo con un caimán colocado en la cola del animal, se aplicó una frecuencia de 20 Hz hasta tolerancia del animal y se realizaron sesiones diarias de 30 min de duración durante 7 días con descanso de 1 día y después se hicieron 7 sesiones más. Posteriormente se realizó la prueba del laberinto acuático de Morris y la medición de las células positivas para BDNF y su receptor TrkB, además del factor neurotrófico derivado de las células gliales (*glial cell line-derived neurotrophic factor* [GDNF]) y su receptor GFR-alfa 1. En la prueba de aprendizaje espacial se evidenció una mejora significativa ( $p < 0,05$ ) y en la cuantificación de las células positivas para los 2 tipos de NT y sus respectivos receptores aumentaron de manera significativa ( $p < 0,01$ ). Esto podría indicar que uno de los mecanismos involucrados en la acción de la acupuntura en el apoyo del paciente con enfermedad de Alzheimer es el aumento en la producción de las concentraciones de estos factores neurotróficos (Ma et al, 2010)<sup>27</sup>.

En otro estudio en el que se generó un modelo de enfermedad de Alzheimer con inyección de cloruro de aluminio ( $AlCl_3$ ) se demostró que, tanto en pruebas de aprendizaje como en la expresión de somatostatina y NGF a nivel del hipocampo, las ratas tratadas con acupuntura y moxibustión sobre los puntos *Shenshu*, *Xuanzhong*, *Yongquan*, *Baihui* y *Fengfu* lograron revertir el efecto agresor del medicamento. Por este motivo se considera que la acupuntura y la moxibustión tienen efecto protector en la enfermedad de Alzheimer (Jia et al, 2006)<sup>28</sup>.

### Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad degenerativa del SN resultante de la degeneración de neuronas dopamínergicas que proyectan desde la sustancia negra al putamen

caudado. Ciertos factores neurotróficos han sido blanco de tratamiento en contra de la enfermedad de Parkinson, entre los que destacan el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) (Yue et al, 2014)<sup>29</sup>. Este factor es uno de los más eficientes sistemas de protección neuronal; en cultivos celulares de motoneuronas fetales, el GDNF es 75 veces más potente que el BDNF y 650 veces más que el factor neurotrófico ciliar (Henderson et al, 1994)<sup>30</sup>. Su principal receptor es el GFR-alfa 1, aunque tiene baja afinidad por otros receptores. La unión del GDNF a GFR-alfa 1 conduce a la formación del complejo GDNF-GFR-alfa 1-RET y este complejo desencadena una serie de procesos de señalización intracelular que se traduce en la neuroprotección (Sandoval et al, 2014)<sup>31</sup>. Se ha investigado el efecto de la acupuntura en un modelo de rata con enfermedad de Parkinson, inducido por la inyección esterotáctica de 6-hidroxidopamina (6-OHDA) en el cuerpo estriado derecho. Tras 6 semanas de haber creado el modelo y haber comprobado mediante histoquímica la reducción de más del 70% de las neuronas dopamínergicas en el cuerpo estriado y la sustancia negra, se subdividió el grupo de estudio en 2 subgrupos, el grupo *Fengfu-Taichong* y el grupo 双谷通 *shuang gu yi tong*, un tipo de selección de puntos usados para tratamiento y prevención de diversas patologías diseñada por el Dr. Wang (Wang y Liang, 2004)<sup>32</sup> en el que se aplican los puntos *Fengfu*, *Taichong*, *Guanyuan* y *Zusanli*. Despues de la punción de dichos puntos se les aplicó EA a 2 Hz, a miliamperio de intensidad, durante 30 min. En el primer grupo, el polo negativo fue colocado en *Taichong* y el negativo en *Fengfu*. En el segundo grupo los polos positivos fueron colocados en *Zusanli* y *Fengfu* y los negativos en *Guanyuan* y *Taichong* respectivamente. Los puntos de las extremidades fueron rotados de derecha a izquierda cada tercer día. Las sesiones se aplicaron diariamente durante 2 semanas. Despues fueron sacrificados y se detectó GDNF mediante inmunohistoquímica y su receptor RET mediante Western blot en la sustancia negra y el cuerpo estriado. Los resultados mostraron una elevación significativa de GDNF y RET tanto en el cuerpo estriado como en la sustancia negra en los 2 grupos tratados con EA en comparación con el grupo modelo de Parkinson ( $p < 0,01$ ); el grupo *shuang gu yi tong* mostró aumento significativo de células positivas para GDNF en comparación con el grupo *Fengfu-Taichong* en las 2 áreas estudiadas, en cambio no hubo diferencias en lo referente al RET (Wang et al, 2010)<sup>33</sup>. En otro estudio similar se utilizó un modelo de enfermedad de Parkinson, desarrollado mediante la inyección de 6-OHDA; se estudió el efecto de la EA sobre el GDNF y su receptor GFR-alfa 1, en el grupo de estudio se aplicó EA en el punto *Fengfu* (el polo negativo se colocó en la punta de la cola). Se aplicó EA a 2 Hz, onda discontinua, 1 mA de intensidad, durante 15 min, sesiones diarias, 12 sesiones (con descanso a las 6 sesiones de 1 día). En la sustancia negra se evaluaron mediante inmunohistoquímica las células positivas para GDNF y su receptor GFR-alfa 1. Los resultados mostraron que la EA aumentó significativamente tanto el GDNF como su receptor en comparación con el modelo ( $p < 0,01$ ) (Wang et al, 2009)<sup>34</sup>. En un estudio similar, se utilizó el modelo con las mismas características, se aplicaron los puntos *Fengfu* y *Taichong* con EA a 100 Hz, sesiones diarias durante 6 días para hacer 1 período de tratamiento; después de descansar 1 día, se continuó con otro período de tratamiento y el resultado

se evaluó después de 4 períodos de tratamiento. Se estudió mediante inmunohistoquímica las células positivas para BDNF y su receptor TrkB a nivel de la sustancia negra, se observó como resultado, un aumento significativo de células positivas para BDNF y su receptor en el grupo tratado con EA, en comparación con el modelo de enfermedad de Parkinson ( $p < 0,01$ ) (Huang et al, 2010)<sup>35</sup>. En otro estudio se desarrolló el modelo murino de enfermedad de Parkinson mediante la inyección de MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), se aplicó EA en los puntos *Hegu* y *Taichong*, onda denso dispersa, a 2-100 Hz, 2-4 V, sesiones diarias durante 20 min, por 7 días (descanso de 1 día). Se midieron los valores de BDNF y mARN de BDNF a nivel de la sustancia negra compacta. Los resultados mostraron un aumento significativo tanto para BDNF como el mARN BDNF en el grupo tratado con EA en comparación con el modelo de enfermedad de Parkinson ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ) (Tang et al, 2006)<sup>36</sup>.

### Lesión del nervio ciático

Se han realizado estudios en los que se ha demostrado el efecto de la acupuntura en el tratamiento de lesiones en nervios tan importantes como el nervio ciático. Se lesionó experimentalmente el nervio ciático mediante compresión, en los días 3, 7, 14, 21 y 28 en ratas que fueron sacrificadas después de haberles aplicado EA, AM y ningún tratamiento. Los puntos usados para EA y AM fueron *Huantiao* y *Zusanli* (*Housanli*). En grupo de EA se aplicó el electrodo polo positivo en el punto *Huantiao* y el negativo en el punto *Zusanli* a 2 Hz, onda continua durante 20 min, y con una intensidad en la que se observara claramente la contracción de los músculos adyacentes a la aguja, sesiones diarias. Con AM después de aplicar las agujas se manipularon mediante rotación a 80 veces por minuto y cada 10 min se hizo una nueva manipulación; el tiempo total de retención de las agujas fue de 20 min. Después de sacrificar a los animales, en todos los grupos se tomó un trozo de nervio de aproximadamente 0,5 cm de longitud de las zonas previamente pinzadas y posteriormente se procesó mediante inmunohistoquímica para determinar las neuronas positivas para NGF y receptor y el bFGF. Mediante microscopía se evaluó el grado de afinidad, asignando una clasificación ( $\pm$ ,  $+$ ,  $++$  y  $+++$ ) y a cada una de las cruces se les asignó un valor. Los resultados mostraron que en los 3 grupos hubo una elevación sostenida hasta el día 14, donde se observa el pico más alto de expresión de los 3 elementos estudiados, sin embargo en el grupo de lesión disminuye significativamente el día 21 en comparación con los grupos tratados con EA, diferencia que se mantiene a los 28 días en los grupos de EA y AM ( $p < 0,01$  y  $p < 0,05$ , respectivamente). En comparación con el grupo de lesión no se observó diferencia entre los grupos de EA y AM (Tong et al, 2007)<sup>37</sup>.

### Lesión del plexo braquial

El GDNF es uno de los factores neurotróficos más importantes para fortalecer y restaurar tanto neuronas motoras, sensitivas y del sistema neurovegetativo, algunos trabajos evidencian

el papel que tiene el GDNF en los procesos de reparación del daño que sufren las raíces nerviosas (Del Fiacco et al, 2002<sup>38</sup>; Josephson et al, 2001)<sup>39</sup>. Se estudió el efecto que tiene la acupuntura en un modelo de lesión por compresión del plexo braquial en conejos; 7 días después de la lesión se aplicó acupuntura en los puntos *Dazhui*, *Jianyu*, *Quchi* *Shousanli* y *Waiguan*. Estos puntos se manipularon mediante rotación durante 30 s y después cada 10 min; otra manipulación de 30 s, tiempo de retención de la aguja 30 min, sesiones diarias durante 10 días para hacer un período de tratamiento. Se aplicaron 2 y 4 períodos de tratamiento con 2 días de descanso entre 2 períodos de tratamiento. Después de concluidos 2 o 4 períodos de tratamiento los animales se sacrificaron y se cuantificaron las células positivas para GDNF, teñidas mediante inmunohistoquímica, a nivel de las prolongaciones de las raíces nerviosas de C5 a C7. Los resultados muestran que, además de los evidentes cambios en la movilidad de los animales, se observó aumento significativo en el número de células positivas para GDNF en las raíces nerviosas, a las 2 semanas ( $p < 0,01$ ) y entre las semanas 2 y 4 ( $p < 0,01$ ), en el grupo tratado con acupuntura en comparación con el grupo control de estudio fue también significativo (Wang et al, 2009)<sup>40</sup>.

### Hipoxia isquemia neonatal

Se sabe que el BDNF es uno de los mecanismos que participa en la protección neuronal contra la hipoxia isquemia (HI) en el proceso del daño neuronal que se sufre durante o inmediatamente después del trabajo de parto distóxico. El BDNF se considera un blanco terapéutico, ya que este factor participa en el incremento de la supervivencia, la migración y la diferenciación neuronal; apoya la neurogénesis y constituye un elemento fundamental para evitar el daño por isquemia tanto neonatal como en la edad adulta (Chavez-Valdez et al, 2014)<sup>41</sup>. Se evaluó el efecto de la EA en los puntos *Baihui* y *Dazhui*, sobre la detección de células positivas para BDNF mediante inmunohistoquímica, y las alteraciones neuronales mediante tinción de hematoxilina-eosina y Nissl. El modelo de HI se hizo en ratas de 7-8 días de vida (machos y hembras) a las que se ligó la arteria carótida común izquierda mediante cirugía. Posteriormente se colocó a las neonatas en una cabina a un flujo de 1,5 l/min, una concentración de 8% de O<sub>2</sub> y 92% de N<sub>2</sub> durante 2 h (a este modelo se le conoce como modelo Levine-Rice). El grupo de estudio fue tratado con EA a 16 Hz con una intensidad de 8 V durante 10 min. Se realizaron sesiones diarias durante 10 días (1 período de tratamiento), descanso de 2 días y otro período de tratamiento. Después de esto se sacrificaron, se extrajo el cerebro para hacer la tinción y evaluar las células positivas para BDNF en la región de la corteza cerebral y en las regiones CA2 y CA3 del hipocampo.

Los resultados muestran un incremento significativo de las células positivas en comparación con el grupo de HI sin tratamiento, tanto en la región de la corteza prefrontal como en ambas regiones del hipocampo. Esto sugiere que uno de los mecanismos que participan en la neuroprotección que tiene la EA incrementa la producción del BDNF (Hu et al, 2006)<sup>42</sup>. Algunos autores consideran que el efecto neuroprotector no

depende exclusivamente de la producción de factores neurotróficos y que incluso una sobreproducción de BDNF puede producir excitotoxicidad neuronal y agravar el daño tisular. Sin embargo, cuando se asocia con una producción importante de elementos antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), el efecto neuroprotector es bueno (Pereira et al, 2009)<sup>43</sup>. La acupuntura ha demostrado incrementar la producción de sustancias como la SOD en el tejido nervioso (Zhao et al, 2009)<sup>44</sup>.

## Ambliopía

La ambliopía es una disminución de la agudeza visual, se produce como consecuencia de falta de estimulación visual adecuada durante el período crítico de desarrollo visual que afecta a los mecanismos neuronales encargados de la visión. Se realizó un trabajo en gatos a los que se les suturó el párpado de un solo lado, 1 día después se inició el tratamiento con acupuntura, se aplicaron 4 puntos periorbitarios: *Jingming*, *Qiuhou*, *Chengqi* y *Cuanzhu*. Se aplicaron 9 períodos de tratamiento, un período de tratamiento consistió en 9 sesiones y entre 2 períodos de tratamiento de descansaron 2 días. La aplicación de las agujas fue mediante AM y no se retuvieron las agujas. Despues de los 9 períodos de tratamiento se midieron las células positivas para BDNF en 3 regiones: la región 17 de la corteza visual primaria, el cuerpo geniculado lateral y la retina. Los resultados muestran que la densidad de células positivas para BDNF teñidas mediante inmunohistoquímica es significativamente mayor que las del grupo de ambliopía sin tratamiento ( $p < 0,01$ ) y sus valores son similares a los del grupo sin ambliopía, lo que indica que la acupuntura ofrece un efecto protector de la vía visual cuando se induce ambliopía por sutura de párpados (Wang et al, 2005)<sup>45</sup>.

## Discusión

Es evidente que la acupuntura incrementa en diversos escenarios la producción de algunos factores neurotróficos y que este incremento se relaciona con mejoría clínica o funcional muchas de las veces. A pesar de no haber muchos trabajos clínicos, por algunas razones obvias, es necesario hacer trabajos, en la medida de lo posible, en los que se puedan relacionar los hallazgos biomoleculares en ensayos clínicos. Por otra parte, no hay uniformidad en lo referente a los puntos más usados para incrementar los valores de los factores neurotróficos; tampoco hay uniformidad en el tipo de estimulación para regular la producción, y menos aún en el tiempo necesario de estimulación por sesión ni en el período de duración del tratamiento. No se tiene ubicado el comportamiento de los factores neurotróficos que en ciertas circunstancias pueden tener un efecto lesivo, como ocurre durante los días posteriores a la lesión medular en que la elevación del NGF puede ocasionar mayor lesión medular.

El impacto que tiene la acupuntura en muchas patologías no solo se debe al incremento o regulación de la producción de los factores neurotróficos, sino que se ha demostrado que la acupuntura puede regular la producción de otros elementos que ayudan a la reparación del tejido dañado, como ocurre en

un evento vascular cerebral en el que, además de incrementar la producción de los factores neurotróficos, se incrementa la producción de sustancias que reducen la lesión por radicales libres (como la SOD), el sistema glutatión reductasa; así como otros procesos que regulan la microcirculación, además de la regulación intracelular de los procesos que regulan la apoptosis vía catalasas, etc. Otro ejemplo es lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer en la que la acupuntura ha demostrado no solo la regulación en la producción de factores neurotróficos, sino también sobre la liberación de neurotransmisores (acetilcolina, monoaminas, aminoácidos), regulando la señalización intracelular del hipocampo, inhibiendo las reacciones inflamatorias en el SN, ajustando la concentración de proteínas anormales (proteínas asociadas a microtúbulos, betaamiloide y regular a la alza la actividad autofágica (Zhu et al, 2012)<sup>46</sup>.

De acuerdo con la teoría de la MTC, se considera que el complejo sistema de neuroprotección, a través de los factores neurotróficos, forma parte del fenómeno *Jing Qi* (energía esencial). De acuerdo con el *Neijing*, el riñón almacena la energía esencial, la energía esencial genera las médulas, el cerebro es el "mar de las médulas" (肾藏精, 精生髓. 脑为髓海 *shen cang jing, jing sheng sui, nao wei sui hai*). Por tanto, aquellos puntos que tienen como función tonificar la energía *Jing* esencial deben ser los más usados para incrementar y fortalecer la función *Jing Qi*. En herbolaria tradicional china se utilizan medicamentos para fortalecer la energía *Jing* esencial, tonificar la sangre, como denominador común para evaluar el impacto de la herbolaria sobre factores neurotróficos como por ejemplo: *Rehmannia Preparata* 熟地黃, *cistanche* (肉苁蓉 *rou cong rong*), *cuscuta* (菟丝子 *tu si zi*), *ginseng* (人参 *ren shen*), *poria* (茯苓 *fu ling*), *poligala* (远志 *yuan zhi*) (Wang et al, 2005)<sup>47</sup>. *Poligala* (远志 *yuan zhi*) (Sun et al, 2009)<sup>48</sup>, *Rehmannia Preparata* 熟地黃, cuerno de venado 鹿茸, *eucomia* (杜仲 *du zhong*), raíz de poligala 何首乌, muérdago colorado (桑寄生 *sang ji sheng*), epimedio (淫羊藿 *yin yang huo*) (Liu et al, 2012)<sup>49</sup>, heces de larvas de gusano, peonia blanca, *lycium*, angelica *danggui*, *codonopsis*, *ginseng* (Yao et al, 2005)<sup>50</sup>. Fórmula ocho tesoros más canela y *soralea* (八珍汤 加桂枝与补骨脂 *ba zhen tang jia gui zhi bu guzhi*) (Wu, 2013)<sup>51</sup>. Sin embargo en los trabajos de acupuntura se investigaron puntos como *Fengfu*, *Baihui*, *Dazhui*, *Taichong*, *Hegu*, *Shousanli* y otros puntos que dentro de sus principales funciones no está el de tonificar *Jing* o sangre. Destacan dos trabajos en los que se usa el punto *Guanyuan* incluso se compara contra otros puntos, observándose que dicho punto tiene un efecto mejor sobre la producción de BDNF. Por lo anterior, considero que en la combinación de puntos para tratar pacientes en los que se pretenda incrementar los factores neurotróficos como en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parálisis facial, lesión medular, lesión severa de nervios periféricos, no debe faltar en la fórmula de puntos seleccionados los puntos: *Guanyuan*, *Shenshu*, *Sanyinjiao*, *Zusanli* y *Gaohuanshu*.

En las enfermedades descritas anteriormente, los acupunturistas clínicos habíamos observado que la acupuntura con frecuencia da buenos resultados, aunque en algunos pacientes han tenido resultados no muy contundentes. Tal es el caso de pacientes con parálisis facial, depresión, secuelas de evento vascular cerebral, etc. En estos casos, la causa de la falta de efecto puede ser que muchas de las veces se pone más atención en el tratamiento de las manifestaciones más

evidentes, por ejemplo en parálisis facial crónica se privilegia el uso de puntos locales, o puntos del sistema *Yangming*, sin ocuparse de puntos como *Shenshu*, *Guanyuan*, *Sanyinjiao*. En nuestra experiencia, en un paciente con secuelas de parálisis facial (> 6 meses de evolución), iniciamos el tratamiento con los puntos referidos para tonificar *Jing* esencial y posteriormente agregamos puntos locales o del sistema *Yangming*. Lo mismo ocurre en secuelas de evento vascular cerebral. En pacientes con depresión crónica, no iniciamos el tratamiento con puntos como *Neiguan*, *Taichong*, *Baihui* o *Yintang*, sino con los puntos para tratar *Jing* esencial y de ser posible combino acupuntura con herbolaria tradicional para tonificar *Jing* esencial (*Rehmannia* 6 sabores *lycium* y *crisantemo* 杞菊地黃丸, con raíz de poligala 何首烏, cuerno de venado 鹿茸, etc.)

Por otra parte, y como vemos los resultados en la clínica, no se tiene evidencia de lo que pasa cuando se combinan procedimientos. Desgraciadamente, en la clínica no se puede depender de un solo procedimiento para tratar enfermedades como la enfermedad de Parkinson, o la enfermedad de Alzheimer; se deben usar procedimientos combinados de la medicina occidental y de la MTC, así como diversos procedimientos de la MTC. Por ejemplo, en caso de enfermedad de Alzheimer, se puede combinar acupuntura, moxibustión (Deng y Liang, 2007)<sup>52</sup> farmacoacupuntura (He et al, 2000)<sup>53</sup>, herbolaria (Zhou et al, 2001)<sup>54</sup>, implantación de catgut (Zhou et al, 2008)<sup>55</sup>, ozono-acupuntura, etc. Cada uno por separado ha logrado demostrar su uso, pero no se tiene evidencia del impacto terapéutico de la combinación de estos elementos y, sobre todo, sobre la producción y mantenimiento de las sustancias y mecanismos en general y de los factores neurotróficos en particular.

En los estudios revisados se investigó sobre la capacidad de la acupuntura para modular las NT y su actividad. Sin embargo, cómo el estímulo generado por una aguja de acupuntura puede hacer que se modulen los factores neurotróficos, sigue siendo otra de las asignaturas pendientes. Hasta ahora no hay un solo trabajo que explique el mecanismo neurofisiológico mediante el que la acupuntura ejerce este efecto. Sin embargo, es posible destacar los posibles factores relacionados a esta modulación.

Se conoce que la estimulación aferente y la activación de las sinapsis glutamatérgicas en las astas dorsales median la liberación de BDNF (Lever et al, 2001)<sup>56</sup>. Es posible que por patrones regulares de la actividad neuronal en los circuitos espinales y supraespinales, generados por la estimulación aferente controlada y continua, se pudiera ejercer un control sobre algunos de los mecanismos reguladores para la expresión y la actividad de NT. La expresión de BDNF en el sistema nervioso central aumenta de manera importante por las manipulaciones que estimulan la actividad neuronal y su regulación dependiente de la actividad está mediada por neurotransmisores (Soligo et al, 2013<sup>57</sup>; Tapia-Arancibia et al, 2004<sup>58</sup>).

La acupuntura es capaz de aumentar las concentraciones de neurotransmisores y sus receptores (noradrenalina, serotonina y dopamina) en plasma y en regiones del cerebro como el hipocampo (Xu et al, 2007<sup>59</sup>; Jin et al, 1999<sup>60</sup>; Qiu y Shi, 2002<sup>61</sup>), se sabe además que estos neurotransmisores son capaces de modular la expresión de factores neurotróficos mediante la activación de receptores D<sub>1</sub> (dopamina), que aumenta el ARN BDNF en la vía nigroestriatal y la activación de 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub> (serotonina) que aumentan la expresión de ARN BDNF en el

hipocampo y corteza (Tapia-Arancibia et al, 2004)<sup>58</sup>, y estos neurotransmisores podrían representar el vínculo fisiológico entre la estimulación de la acupuntura y la modulación de las NT. Se sabe que las hormonas también pueden liberarse o inhibirse por efecto de la acupuntura y ello forma parte en la regulación de las NT. Como algunos ejemplos de este mecanismo propuesto, la acción del estradiol (Cheng et al, 2008<sup>62</sup>; Duan et al, 2006<sup>63</sup>; Luo et al, 2010<sup>64</sup>; Yu et al, 2005<sup>65</sup>; Zhou y Hao, 2007<sup>66</sup>), testosterona (Liu y Lu, 2012<sup>67</sup>) o glucocorticoides (Bennett y Lagopoulos, 2014<sup>4</sup>; Chen et al, 2010)<sup>68</sup> se puede regular mediante la acupuntura y estas hormonas, a su vez, ejercen un papel modulador sobre la expresión de NT. Los glucocorticoides, a través de los receptores a glucocorticoides o mineralocorticoides, disminuyen la expresión de BDNF en el hipocampo; la administración de estrógenos aumenta las concentraciones de BDNF en regiones del hipocampo como el giro dentado; la disminución de testosterona por castración en ratas disminuye la expresión de BDNF en la región CA1 del hipocampo (Pluchino et al, 2012<sup>69</sup>; Tapia-Arancibia et al, 2004)<sup>58</sup>. Por otra parte, se ha establecido que la regulación de ciertos neurotransmisores —como por ejemplo la serotonina a través de sus receptores en los somas de neuronas dopamínergicas, noradrenérgicas y glutamatérgicas— son capaces de regular la función de estos circuitos de neurotransmisores (Millan, 2006)<sup>70</sup>, incluso la liberación y la actividad de las hormonas pueden ser reguladas por los neurotransmisores secretados (McHenry et al, 2013<sup>71</sup>; Handa y Weiser, 2013<sup>72</sup>), lo que sugiere que la acción de la acupuntura podría depender de su capacidad para modular positivamente o negativamente la actividad en las células neuronales seleccionadas y sus vías.

GDNF, NGF y BDNF son importantes para la supervivencia, el mantenimiento y la regeneración de poblaciones neuronales específicas en el cerebro adulto. La disminución de estos factores neurotróficos se ha relacionado con la patología de la enfermedad y los síntomas. En consecuencia, las estrategias de sustitución se consideran potenciales agentes terapéuticos para enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, el Alzheimer y la enfermedad de Huntington. Recientemente se ha demostrado que la administración de GDNF ha sido un tratamiento eficaz para la enfermedad de Parkinson, con ensayos clínicos actualmente en curso. Los ensayos con NGF para la enfermedad de Alzheimer están en curso, con cierto grado de éxito (Allen et al, 2013)<sup>73</sup>.

Los resultados preclínicos utilizando BDNF también prometen mucho, aunque hay que acompañar a las dificultades (Allen et al, 2013)<sup>73</sup>. Sin embargo, la administración de una terapia que implica proteínas en el cerebro tiene problemas inherentes; debido a la barrera hematoencefálica, la proteína debe ser infundida directamente, producida por construcciones virales, secretada a partir de células secretoras de proteína de implantados o transportada activamente a través del cerebro. Entonces al tomar en cuenta los efectos de la acupuntura para la modulación de los factores neurotróficos, es posible proponer nuestra acupuntura como una terapia de alcance sin igual.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## B I B L I O G R A F I A R E C O M E N D A D A

- Shi X 石学敏. 针灸临床适应病证与未来展望. 中国针灸. 2011;31:961-4.
- Du YH, Li J, Sun DW, Liu WH, Li GP, Lin X, et al. [Study on modern disease menu of acupuncture and moxibustion therapy in China]. Zhongguo Zhen Jiu. 2007;27:373-8.
- Du J. [The messengers from peripheral nervous system to central nervous system: involvement of neurotrophins and cytokines in the mechanisms of acupuncture]. Zhen Ci Yan Jiu. 2008;33:37-40.
- Bennett MR, Lagopoulos J. Stress and trauma: BDNF control of dendritic-spine formation and regression. Prog Neurobiol. 2014;112:80-99.
- Liang J, Lu J, Cui SF, Wang JR, Tu Y. [Effect of acupuncture on expression of brain-derived neurotrophic factor gene and protein in frontal cortex and hippocampus of depression rats]. Zhen Ci Yan Jiu. 2012;37:20-4.
- Li L 李丽萍, Bi Ying 毕颖. 针灸对慢性应激抑郁模型大鼠脑源性神经营养因子的影响. 中华中医药学刊. 2008;26:2287-90.
- Blendy JA. The role of CREB in depression and antidepressant treatment. Biological psychiatry. 2006;59:1144-50.
- Grønli, J, Bramham C, Murison R, Kanhema T, Fiske E, Bjorvatn B, et al. Chronic mild stress inhibits BDNF protein expression and CREB activation in the dentate gyrus but not in the hippocampus proper. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2006;85:842-9.
- Fu W 符文彬, 刘健华, 白艳甫, 张鹏, 叶家盛, & 樊凌. 电针对抑郁症大鼠海马 CREB-BDNF 受体后信号转导通路的作用. 中国老年学杂志. 2009;29:3038-42.
- Chiaretti A, Antonelli A, Genovese O, Fernandez E, Giuda D, Mariotti P, et al. Intraventricular nerve growth factor infusion improves cerebral blood flow and stimulates doublecortin expression in two infants with hypoxic-ischemic brain injury. Neurol Res. 2008;30:223-8.
- Kokaia Z, Zhao Q, Kokaia M, Elmér E, Metsis M, Smith ML, et al. Regulation of brain-derived neurotrophic factor gene expression after transient middle cerebral artery occlusion with and without brain damage. Experimental neurology. 1995;136:73-88.
- Schmidt-Kastner R, Truettner J, Lin B, Zhao W, Saul I, Bustos R, et al. Transient changes of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression in hippocampus during moderate ischemia induced by chronic bilateral common carotid artery occlusions in the rat. Molecular brain research. 2001;92:157-66.
- Shi Y 施昱丞, 任秀君, 洪银珠, 图娅. 电针干预后高血脂合并脑缺血大鼠脑源性神经营养因子及碱性成纤维细胞生长因子含量的变化. 中国临床康复. 2007;10:162-5.
- Sun Y 孙炤瑛, Xu P 徐鹏霄. 针刺对缺血再灌注老龄大鼠脑内脑源性神经营养因子表达的影响. 四川中医. 2005;23:29-30.
- Ji Z 纪中. 电针百会穴对大鼠缺血区脑组织神经生长因子影响的研究. 浙江中医学院学报. 2005;29:67.
- Liu Y 刘银妮, 张红星, 黄国付, 黄浩, 王琼, 张晓艳. 头针对脑缺血再灌注大鼠脑源性神经营养因子表达的影响. 中国中医急症. 2010;19:810-3.
- Brown A, Ricci MJ, Weaver LC. NGF mRNA is expressed in the dorsal root ganglia after spinal cord injury in the rat. Experimental neurology. 2007;205:283-6.
- Brown A, Ricci MJ, Weaver LC. NGF message and protein distribution in the injured rat spinal cord. Experimental neurology. 2004;188:115-27.
- Zhang Y 张芸. 针刺取穴与脊髓损伤恢复的关系探讨. 中国中医骨伤科杂志. 2002;6:58-9.
- Xu J 许健鹏, 王明久. 以督脉电针为主治疗脊髓损伤 80 例的临床观察. 针灸临床杂志. 1994;10:13-5.
- Zhong Y 钟煜朝, 王婷婷, 梁佳, 胡光迪, 邬继红. 不同电针频率对急性脊髓损伤大鼠 MDA 和 SOD 影响的实验研究. 针灸临床杂志. 2009;25:22-4.
- Wang C 王俊华, 陈邦国, 尹晶, 王刚, 邹玮康, 骆小娟. 电针不同穴位对脊髓损伤后尿潴留大鼠脊髓中脑源性神经营养因子及其酪氨酸受体激活酶 B 表达的影响. 针刺研究. 2009;6:387-92.
- Yang J 杨金伟, 刘佳, 李力燕, 戴萍, 王延华. 针刺对脊髓全横断 SD 大鼠 BDNF 基因表达的影响. 四川解剖学杂志. 2007;15:1-3.
- Chen Y 陈育春, 齐伟力, 孔抗美. 电针干预急性脊髓损伤大鼠神经生长因子及其受体的表达变化. 中国临床康复. 2006;10:129-31.
- Ma R 马睿杰, 滕秀英, 张力, 高维滨. 电针刺激干预脊髓损伤大鼠 c-fos 基因和脑源性神经营养因子 mRNA 的表达. 中国临床康复. 2005;9:102-4.
- Siegel GJ, Chauhan NB. Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's disease brain. Brain Res Brain Res Rev. 2000;33:199-227.
- Ma J 马骏, 王彦春, 王述菊, 程宇核, 周冰, 李娜. 电针对阿尔茨海默病模型大鼠海马区神经营养因子及其受体表达的影响. 针灸临床杂志. 2010;26:63-6.
- Jia C 贾成文, 张敏, 赵卫锋. 补肾益髓”针灸法对痴呆模型大鼠 CNS 信息转导途径的影响. 陕西中医院学报. 2006;28:38-41.
- Yue X, Hariri DJ, Caballero B, Zhang S, Bartlett MJ, Kaut, O, et al. Comparative study of the neurotrophic effects elicited by VEGF-B and GDNF in preclinical *in vivo* models of Parkinson's disease. Neuroscience. 2014;258:385-400.
- Henderson CE, Phillips HS, Pollock RA, Davies AM, Lemeulle C, Armanini M, et al. GDNF: a potent survival factor for motoneurons present in peripheral nerve and muscle. Science. 1994;266:1062-4.
- Sandoval GR, Rosete GC, Pasante SI. Factor neurotrófico derivado de la glía: una promesa terapéutica para la enfermedad de Parkinson. Rev Esp Med Quir. 2014;19:88-95.
- Wang H 王华, Liang F 梁凤霞. “双固一通”针灸法与疾病防治. 湖北中医杂志. 2004;26:3-5.
- Wang Y 王彦春, 程宇核, 马骏. 电针对帕金森病模型大鼠 GDNF 及其功能性受体 RET 表达的影响. 中国针灸. 2010;30:739-43.
- Wang Y 王彦春, 马骏, 王飞, 朱书秀, 刘德, 冯美果, et al. 电针风府穴对帕金森病模型大鼠黑质 GDNF 及 GFR-**1** 受体的影响 [C]. 中国针灸学会. 2009 学术年会论文集 (上集).
- Huang P 黄攀攀, 马骏, 王彦春, 甘水咏, 雷涛, 朱书秀, et al. 针刺对帕金森病模型大鼠中脑黑质脑源性神经营养因子及其受体 TrkB 的影响. 湖北中医院学报. 2010;12:3-5.
- Tang Y 唐勇, 余曙光, 陈瑾. 电针对帕金森小鼠黑质致密部脑源性神经营养因子表达的影响. 针刺研究. 2006;31:38-42.
- Tong S 佟帅, 王胜, 孙忠人, 刘建桥. 内源性神经营养因子及其受体对针刺的反应. 中国组织工程研究与临床康复. 2007;11:4583-6.
- Del Fiacco M, Quartu M, Serra MP, Follesa P, Lai ML, Bachis A. Topographical localization of glial cell line-derived neurotrophic factor in the human brain stem: an immunohistochemical study of prenatal, neonatal and adult brains. J Chem Neuroanat. 2002;23:29-48.
- Josephson A, Widenfalk J, Trifunovski A, Widmer HR, Olson L, Spenger C. GDNF and NGF family members and receptors in human fetal and adult spinal cord and dorsal root ganglia. J Comp Neurol. 2001;440:204-17.
- Wang R 王瑞辉, 陈燕芳, 屈红艳. 针刺对臂丛神经损伤后胶原性神经营养因子的影响. 陕西中医院学报. 2009;6:66-8.
- Chavez-Valdez R, Martin LJ, Razdan S, Gauda EB, Northington FJ. Sexual dimorphism in BDNF signaling after neonatal hypoxia-ischemia and treatment with necrostatin-1. Neuroscience. 2014;260:106-19.
- Hu S 胡圣望, 胡勇, 胡亚林, & 吴红年. 新生大鼠脑缺血缺氧后脑组织脑源性神经营养因子表达及电针的干预效应. 中国临床康复. 2006;10:84-6.

43. Pereira LO, Nabinger PM, Strapasson AC, Nardin P, Gonçalves CA, Siqueira IR, et al. Long-term effects of environmental stimulation following hypoxia-ischemia on the oxidative state and BDNF levels in rat hippocampus and frontal cortex. *Brain Res.* 2009;1247:188-95.
44. Zhao Y 赵宇辉, 孙忠人, 张丽娟. 针灸预处理对缺血再灌注大鼠心肌血清 SOD 和 MDA 的影响. *中医药信息.* 2009;26:63-5.
45. Wang H 王洪峰, 王富春, 时岩. 针刺拮抗弱视剥夺效应与脑源性神经营养因子相关性的研究. *针刺研究.* 2005;30:208-11.\*
46. Zhu J 朱晶, 国海东, 邵水金. 针灸治疗阿尔茨海默病机制的研究进展. *针刺研究.* 2012;37:422-7.
47. Wang X 王小艳, 董军, 陆大祥. 中药复方 SMI 对拟老年痴呆小鼠学习记忆能力及海马 BDNF 表达的影响 [J]. *中国病理生理杂志.* 2005;21:524-7.
48. Sun Y 孙艳, 谢婷婷, 王东晓, 刘屏. 中药远志对慢性应激抑郁大鼠 BDNF 及其受体 TrkB mRNA 表达的影响 [J]. *南方医科大学学报.* 2009;29:1199.
49. Liu Y 刘燕妮, 闫咏梅. 补益肝肾中药对缺血性脑卒中模型大鼠 BDNF 表达的影响. *辽宁中医药大学学报.* 2012;14:76-7.
50. Yao J 姚建华, 李笑萍, 杨逢春. 中药 PT 液对衰老小鼠大脑皮质, 海马 BDNF 的影响. *中药药理与临床.* 2005;21:40-1.
51. Wu C 吴春燕. 复方中药对运动疲劳大鼠海马 BDNF 及其受体 XTrkB mRNA 和蛋白表达的影响. *山东体育科技.* 2013;35:70-4.
52. Deng Y, Liang W. [Advances in Alzheimer's disease clinical studies of acupuncture treatment]. *Journal of Clinical Acupuncture.* 2007;23:59-60.
53. He D 贺丹, 李瑞利, 李凤鸾. 脑复活因子穴位注射疗法治疗阿尔茨海默病疗效观察. *脑与神经疾病杂志.* 2000;8:109-11.
54. Zhou R 周如倩, 林水森, 王健, 郁志华. 中药调心方, 补肾方改善阿尔茨海默病认知功能的临床研究. *现代康复.* 2001;5:46-7.
55. Zhou Y 周友龙, 韩红艳, 贾建平. 阿尔茨海默病患者穴位埋线后认知功能变化与脑功能成像改变的相关性研究. *中国中西医结合杂志.* 2008;28:689-93.
56. Lever IJ, Bradbury EJ, Cunningham JR, Adelson DW, Jones MG, McMahon SB, et al. Brain-derived neurotrophic factor is released in the dorsal horn by distinctive patterns of afferent fiber stimulation. *J Neurosci.* 2001;21:4469-77.
57. Soligo M, Nori SL, Protto V, Florenzano F, Manni L. Acupuncture and Neurotrophin Modulation. *International Review of Neurobiology.* 2013;111:91-124.
58. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25:77-107.
59. Xu S, Zhuang L, Tang C, Yang J. Effect of acupuncture and embedding thread on central monoamine neurotransmitters in the depression model rat. *Chinese Acupuncture & Moxibustion.* 2007;27:435-7.
60. Jin G, Zhou D, Su J. The effect of electro-acupuncture on chronic stress-induced depression rat brain's monoamine neurotransmitters. *Chin J Psychiatry.* 1999;32:220-2.
61. Qiu Y, Shi Y. Effects of electropuncture of the acupoints of Yintang (Ex 3) and Baihui (DU 20) on monoamine neurotransmitters in different cerebral areas in the rats with learned helplessness. *Journal of Beijing University of TCM.* 2002;25:54-6.
62. Cheng G, Xu Y, Zhang J. [Applying effect of acupuncture on changes in body weight hormones and castrated rats]. *Journal of New Chinese Medicine.* 2008;40:97-9.
63. Duan Q, Li Y, Li J, Zong S. Effect of acupuncture on levels of estrogen, testosterone and follicle stimulating hormone in menopausal rat model. *JCAM.* 2006;22:44-6.
64. Luo X, Jiang M, Luo N. Effect of catgut implantation at acupoint and traditional chinese medicine on cytokine in ovariectomized rats. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy.* 2010;25:1401-3.
65. Yu X, Wu Q, Huang J, Cai J, Cui D, Wang W, et al. The influence of electroacupuncture at points Shenmen, Sanyinjiao and Guanyuan on serum testosterone, estradiol and progesterone in old female rats. *Shanghai J Acu-mox.* 2005;24:37-9.
66. Zhou S 周胜红, Hao Q 郝巧光. 针刺对女性更年期抑郁症患者血清 FSH E2 的影响. *辽宁中医杂志.* 2007;34:980-1.
67. Liu X, Lu M. [Study of anti-aging effect of acupuncture and moxibustion in Guayuan on testosterone levels in old rat model]. *Journal of Changchun University of Traditional Chinese Medicine.* 2012;28:782-3.
68. Chen H, Jin L, Lou R, Zhang L. Effect of electroacupuncture and catgut embedding at point Baihui on behaviors and serum CORT and ACTH in a rat model of chronic stress-induced depression. *Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion.* 2010;29:244-7.
69. Pluchino N, Russo M, Santoro AN, Litta P, Cela V, Genazzani AR. Steroid hormones and BDNF. *Neuroscience.* 2013;239:271-9.
70. Millan MJ. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther.* 2006;110:135-370.
71. McHenry J, Carrier N, Hull E, Kabbaj M. Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35:42-57.
72. Handa RJ, Weiser MJ. Gonadal steroid hormones and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35:197-220.
73. Allen SJ, Watson JJ, Shoemark DK, Barua NU, Patel NK. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacol Ther.* 2013;138:155-75.