

## · 专家论坛 ·

## 试解现代针刺疗法临床研究之困惑

霍蕊莉 马胜兴

**摘要** 最近西方大量针刺治疗疾病的临床研究得出一系列的阴性结果,而在慢性疼痛治疗疗效判定中虽然有效但是效果很弱。同时指出针刺的穴位没有特异性,穴位和非穴位之间没有区别。这些结论,给针灸科学研究和从业者带来很多疑惑。笔者试图通过“针刺技术操作”、“针刺研究临床试验设计”及“针刺研究应重视与中医理论接轨”等方面对西方临床研究结论所带来的疑惑进行分析和解读。

**关键词** 针刺疗法;临床研究影响因素;针刺技术;穴位特异性;试验设计

Analysis of the Puzzle between Acupuncture Community and Acupuncture Clinical Trials HUO Rui-li and MA Sheng-xing *Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA Medical Center and Department of Obstetrics and Gynecology, David Geffen School of Medicine at University of California at Los Angeles and Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, U.S.A.*

**ABSTRACT** Recently a number of acupuncture clinical trial projects mainly conducted by conventional scientists have generated many negative results. A large meta-analysis of patient-level acupuncture data for the treatment of chronic pain conditions have demonstrated that the effects of verum acupuncture on pain improvement have statistically significant, but small, differences compared with sham-acupuncture procedures and no difference between acupuncture points and non-points. These conclusions have puzzled the acupuncture community and made confusion for acupuncture research and practices. The purpose of this paper was to compare differences between acupuncture clinical practices and the trial studies, which include "acupuncture technical principles", "acupuncture clinical trial design", and "acupuncture practice based on the theory of traditional Chinese medicine". These factors contribute to the puzzle between the acupuncture community/practice and acupuncture clinical trials, which can be improved in future studies.

**KEYWORDS** acupuncture; effect factor of clinical trial; acupuncture technology; specificity of acupoint; experimental design

早在 1975 年,加州州长布朗首次签署了具有历史意义的针灸合法化法案,又经过多年的努力,除了少数几个州,目前针灸已在全美 40 余个州合法化,加州的针灸发展史,也几乎等于全美的针灸发展史。在 2012 年新颁布的加州健保法案中,针灸也被纳入加州全民健保的基本医疗项目。世界卫生组织(WHO)也曾经对针刺疗法和灸法在一些疾病的治疗效果中给予肯定,包括:在预防和治疗呕吐、恶心;治疗疼痛;治疗酒精、烟草及药物成瘾;治疗肺脏的一些疾病,如哮喘、支气管炎等;

神经损伤后的修复等方面<sup>[1]</sup>。美国国立卫生院(National Institutes of Health)也投入了资金,用来支持替代医学项目的研究,包括针灸治疗有效的机制研究和临床研究。而且在著名的哈佛医学院和斯坦福医学院都设立了中医药和针灸的研究机构,这种迹象都表明中医针灸已走出国门,得到国际社会的认可而不再只是中国人的专利。

但是,2014 年 10 月,美国医学会杂志(简称 JAMA)发表了澳大利亚学者们撰写的一篇关于针灸对慢性膝关节疼痛疗效的学术论文,该文章中采用随机临床试验得出如下结论:对于 50 岁以上患有中度或重度膝关节慢性疼痛的患者,激光针灸或针刺针灸治疗对改善疼痛或功能没有益处,和安慰剂效果一样,研究不支持对这些患者使用针灸治疗<sup>[2]</sup>。此文一经美国权威的医学刊物登载,在海外乃至中国引起了轩然大波。尽管随着时间的流逝“针灸无效”的风波看似渐渐远去,但这场

作者单位:美国加利福尼亚大学洛杉矶校区(UCLA)海港医学中心洛杉矶生物医学研究所、海港医学中心妇产科及 UCLA 大卫杰弗里医学院(美国洛杉矶)

通讯作者:马胜兴, Tel: (310) 974 - 9573, E-mail: s.ma@ucla.edu

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 03. 0261

风波是否也给针灸科学研究和从业者带来困惑和反思。笔者将从不同角度,尝试解答现代针刺临床研究的困惑。

1 国际临床试验研究近况 纵观近年来以西方临床科学家为主导的对针刺治疗某些疾病的临床循证研究结果显示,针灸对慢性疼痛有治疗效果,但是也出现了大量的阴性结果和很多不同的声音。目前得到证实针刺治疗有效的临床研究有(文献来源于美国医学会杂志):针刺治疗背痛确实有效<sup>[3]</sup>;马里兰大学对于针刺治疗膝骨性关节炎得出有效结论<sup>[4]</sup>,针刺治疗头、颈、肩、背等疼痛性病症的疗效优于安慰剂,但作用弱小<sup>[5]</sup>。针刺治疗腰痛的疗效优于假针刺组<sup>[6]</sup>。采用大数据分析针灸治疗慢性疼痛的疗效,得出针刺治疗对缓解慢性疼痛具有较弱的作用,且穴位与非穴位之间没有区别<sup>[5,7]</sup>。而在另一些研究中得出了阴性或是无效的结果,如针刺治疗高血压的随机对照试验,由哈佛大学和新英格兰针灸学院协作用针刺治疗高血压患者,得出针刺穴位和非穴位降压作用都很小,无统计学意义上的降低血压作用<sup>[8]</sup>。针刺疗法对缓解艾滋病(HIV)导致相关的神经性疼痛效果与安慰剂无区别<sup>[9]</sup>。澳大利亚的学者得出针刺疗法对慢性膝关节疼痛无效<sup>[2]</sup>。针刺疗法对缓解可卡因成瘾性与安慰剂无区别<sup>[10]</sup>。

以上这些临床研究付出了大量的时间和精力,但其结果有一些是针灸界不愿意看到,也是研究设计者意想不到的。我们有必要对这些观察到的临床现象进行科学的分析和解读。

2 影响针刺临床研究的因素与解惑 在西方临床科学家发表了一系列利用现代临床观察方法研究针刺治疗疾病疗效的文章中,得出了一些令传统中医针灸界意想不到的结果。这些结果在针灸适应症、穴位是否有特异性及传统临床经验与西方研究结果迥异等问题令针灸界十分困惑<sup>[11]</sup>,笔者将从以下几个方面尝试解答这些困惑。

2.1 针刺治疗是技术性很强的工作,实施针刺治疗过程中,对其治疗效果有直接影响的因素如下。

2.1.1 针刺的治疗间隔时间 针刺治疗的间隔时间,也是影响针刺疗效的因素之一。目前,尚无统一标准。承淡安先生首次对针刺间隔时间进行了较为系统的梳理和阐释,认为因人制宜,合理安排好每次针刺治疗的间隔时间,是消除患者疲劳感、提高针刺疗效的重要因素。他提出新患者可以每日治疗1次,但在原穴位上不宜连续针治4次以上,一般连续针治3、4次后,须停止2、3日才可再取原穴位治疗;久病患者宜隔日针治1次,体衰患者隔2日较为适合;对针灸反应比较敏感的患者,也不宜连续每天针治<sup>[12]</sup>。

也有学者对不同时间间隔膝骨性关节炎针刺效应进行了临床研究,该研究60例患者;年龄41~69岁;病程1个月~72个月。主要临床症状比较,差异均无统计学意义,分成隔日1次和隔两日1次治疗两组。研究结果显示:针刺治疗膝骨性关节炎安全有效。治疗膝骨性关节炎中,采用隔天针刺1次与隔两日1次均有效果,而隔天针刺1次效率更高,各项活动疼痛、活动僵硬及其他功能得到很大的改善,这或许是受针刺效应的累加的影响,针灸次数与效应以正比关系共同增长。每隔日针刺1次,或许是改变耐受性的一种方法,能提高针刺效应的远期疗效<sup>[13]</sup>。因此,治疗间隔时间对疗效具有重要影响。

最近西方临床研究报道,使用针刺和激光针治疗慢性膝关节疼痛的患者12周(治疗共8~12次,每周治疗1次或是达不到1次),继而得出针刺治疗对慢性膝关节疼痛患者无效的结论<sup>[2]</sup>。另外还有一些研究,膝关节骨关节炎针刺临床研究使用电针每日1次连续治疗,治疗10日后疼痛明显改善<sup>[14]</sup>。有临床研究报道,采用1162例慢性腰背痛患者,给予针刺治疗每周2次,每次10~30min,对腰背痛的症状改善明显优于小样本的未透皮针刺疗法<sup>[3]</sup>。因此,针刺治疗慢性疼痛临床研究得出有争议的结果<sup>[7]</sup>,对慢性疼痛治疗作用小或无效的结论<sup>[2,6,7,9,15]</sup>,是因为没有给予有效治疗时间(比如每周治疗次数,每次治疗时间及治疗总的时长),这对针灸临床研究和实施是至关重要的。

2.1.2 针刺的深浅 针刺的深浅对于疾病治疗效果有着密切的关系。针刺深浅不同,产生的疗效就会有显著的差别。《素问·刺要论》曰:“病有浮沉,刺有浅深,各有至理,无过其道”。《灵枢·官针》篇曰:“疾浅针深,病气不泻”。国医大师程莘农认为,针刺浅深是毫针刺法的重要技术指标之一,可直接决定疗效<sup>[16]</sup>。纵观国内的很多关于针刺深浅与疗效相关性的临床研究,均得出这样的结论,针灸临床按方施术,要因人、因病、因时、因针刺部位的不同而灵活掌握针刺的深浅<sup>[17-19]</sup>。另外,需要强调的是目前在美欧国家使用的大多数是软针灸,而在中国流行的主要是硬针灸<sup>[20]</sup>。软针灸部分源自日本针灸,特点是重视取穴的方便,并不强调进针手法和针感,针刺表浅。硬针灸是指传统中国针灸,重视经络、强调手法及进针深浅与针感<sup>[21]</sup>。

选择不同的针刺方法、运用不同的手法、进针的深浅不同,直接影响最终的临床疗效判定。例如,软硬针灸方法的选择。硬针灸经过了多年临床实践验证,对需要强刺激的患者疗效更好,能充分发挥针灸师手法的作用,有较多历史文献支持。软针灸,在治疗中加入了入静和放松等因素。有可能强化了“安慰剂”治疗的统计学差异。

也就不难理解为什么在西方进行的临床实验结果同传统中医针灸理论和实践有很大差异<sup>[11]</sup>。

**2.1.3 针刺的留针时间** 针刺效应是多因素影响的结果,其中时间条件是影响针刺效应的一个不可忽视的因素<sup>[22]</sup>,尤以留针时间与疗效的关系甚为密切。

关于留针的记载,最早可以追溯到内经,如《素问·离合真邪论》:“静以久留”,又如《灵枢经·终始》:“久病者,邪气入深,刺此病者,深内而久留之,间日而复刺之”。且在针刺过程中,我们把“得气”作为标志,但临床实践证明,仅仅以“得气”作为一次有效的治疗量是不够的,必须注意得气的持续时间。留针时间的长短直接关系着疗效,因为这关系到一次针刺是否达到了有效的刺激治疗量。其次,病情不同留针时间也不同。一般寒、虚、痛、厥等证,以及慢性疾病等均宜久留针。再者,就病程长短而言,一般病程短、病情轻浅者,留针时间较短;久病不愈,病情深重者,宜久留针。《灵枢·终始》:“久病者,邪气入深,刺此病者,深内而久留之。”《针灸大成》:“病滞则久留针”。其他不容忽视的因素还有天时四季、经穴的选择及患者的体质、年龄等自身情况<sup>[23]</sup>。

因此,在治疗过程中,根据患者的具体病证和情况,确定留针的最佳时间参数是提高临床疗效的关键之一。但是,西方临床实验所采用的针刺手法和具体的留针时间没有足够的重视,那么很难判断每次针刺治疗是否达到了有效治疗量。所以,在无法确定有效治疗量的情况下得出的临床疗效判定结果,与针灸从业人员所获得的针感、治疗量和疗效不同。

**2.1.4 针刺的强度与补泻手法** 针刺的强度是通过针刺手法作用力的强弱而实现的,也就是以针刺过程中捻转、提插针体的频率、幅度和角度来决定刺激量的大小。足够的有效刺激强度是激发经络功能的基本条件,临床通过是否“得气”,针刺部位有酸胀、麻重等自觉反应,有时还出现沿着一定的方向和部位传导和扩散的现象来判断有效刺激强度。是否达到有效刺激强度,不仅关系到针刺的治疗效果,而且可以借此判断疾病的预后。

但是,针刺的刺激强度和补泻手法与疗效有必然的联系<sup>[24,25]</sup>。早在《内经》中就提出了“迎随、徐疾、呼吸、开阖、深浅、导气法、方员”7种补泻手法<sup>[26]</sup>。针刺补泻不仅是指针对病症虚实而施行的针刺手法,更是贯穿整个针灸治疗过程的理、法、方、穴、术的基本原则,其操作正确与否直接关系到是否能达到“调阴阳,通经络”的治疗目的。而且在同一个腧穴处方中,如果补泻手法不同,其治疗作用可以是完全相反的。

笔者实验室最近的一项研究发现,低电频刺激和手针以轻柔、小振幅的提拉捻转可使局部皮肤温度升高,

皮肤表面血管舒张,刺激区域 NO 生物活性水平也增高<sup>[27-29]</sup>。这与针刺手法中的补法或促进作用一致。高频电刺激和手针以大强度、大振幅的提拉捻转,则使皮肤温度降低或无变化,此区域的 NO 水平也无明显变化。NO 是改善血液循环的重要生物活性物质,且局部的血液循环和皮温改变都会缓解疼痛。相反,高强度的针刺刺激将会导致 NO 释放的减少,并且导致血管收缩,皮温下降。我们将其称为泻法或消减效应。这一结论验证了针刺补泻手法具有生物活性物质基础,值得临床重视。

**2.2 穴位特异性的问题** 在西方临床和科学家发表的临床研究文献中,穴位和非穴位刺激作用大致相似,或只是有弱小的作用、甚至无效<sup>[30]</sup>。而针灸医师在临床实践中所发现穴位具有特异性,并且已经在传统针灸中长期使用,接受了大量临床验证。

根据笔者研究团队近年来对穴位生物活性物质研究的新发现将会对穴位的特异性给出新的解读。在 10 年前我们实验室就发现了穴位组织所含 NO 和 NO 合成酶的浓度高于非穴位区域<sup>[31]</sup>。这一研究激发我们创建了人体经穴 NO 收集测定系统,并与 2007 年报道了人体皮肤表面穴位部位较非穴位部位 NO 代谢产物含量高<sup>[32]</sup>。近年来韩国学者研究报道,采用体表 NO 探针测量方法重复测定皮肤表面 NO 浓度较非穴位区域高这一结论<sup>[33]</sup>。NO 具有舒张血管和促进感觉神经传导等多种生理功能,NO 还能促进去甲肾上腺素、5-羟色胺、组胺、香草素受体 1 (transient receptor potential vanilloid type-1, TRPV1) 等多种生物活性物质的合成、释放,并与这些物质产生协同作用。显然,穴位区域高 NO 浓度对保持经穴区域高神经传导特异、丰富的血液循环和内皮细胞功能具有十分重要的作用,在穴位特异性方面有指导性意义。

**2.3 关于针灸研究临床试验设计的建议** 以澳大利亚学者们撰写的关于针灸对慢性膝关节炎疗效的学术论文为例,分析西方临床科学家的试验设计。

研究者是澳大利亚墨尔本大学运动医学中心的研究团队,他们召集了 282 名 50 岁以上、膝盖疼痛超过 3 个月的关节炎患者。研究者将志愿者随机分为 4 组:对照组(不治疗)、针灸组、激光针灸组以及假激光针灸组(安慰剂组)。治疗 8~12 次,12 周中患者的治疗次数 8~12 次,甚至有的患者不能保证 1 周 1 次的治疗<sup>[34]</sup>。治疗结束后,针灸和激光针灸对膝盖疼痛有“一定程度的改善”,但是这种改善效果并不比安慰剂更好。在治疗结束 1 年后,这种改善效果消失了。因此研究者建议:“不支持对这些患者使用针灸治疗。”<sup>[2]</sup>直至今日,在很多人第一眼看来,这都是一个设计精美、流程严谨、样本量充足的高水平试验。但是在经过仔细分析,发现按

照作者的最初设想,针灸一定优于假激光,因此,作者想用此差异来对激光针灸做比较,从而得出针灸和激光针灸的差异。但很可惜:针刺、激光和假激光之间都没有差别。于是只能推演出针灸无效的结论。但是,我们从作者的试验设计中不难发现,分组不平衡,针灸组缺少安慰针对照组。而且治疗次数每周 1 次或少于 1 次,这样的治疗间隔不可取,也无传统针灸和针灸文献的支持。因此不可能得出针灸无效的结论。

在当前临床研究,随机对照试验是评价临床疗效公认的金标准。虽然国内外在评价针灸疗效方面做了大量研究,但也暴露出研究方法中的诸多缺陷。首先,在临床研究设计中,对照是一项基本的原则,合理、均衡的对照可使组间的基线特征具有可比性。否则难以识别研究过程中有关因素对于疾病的发生或结局的影响作用。但目前尚无理想的针刺安慰对照,这样就明显降低了针灸研究的可靠性。其次,临床证据的等级在循证医学中至关重要。而针灸由于操作上的特殊性,很难做到双盲,也使得其证据等级大打折扣。研究方法的缺陷使得针灸缺乏临床疗效的科学依据,也使针灸的疗效备受争议<sup>[35]</sup>。

从以上 2 个例子可以知道,除了开展多中心随机对照研究外,建议积极推进真实世界的临床研究,可借鉴国际上的“病历登记注册研究”、“疗效比较研究”、“实用性对照研究”及单个病历数据的 Meta 分析研究等设计方法,借助大数据、互联网等现代技术,使针灸临床研究的试验设计越来越贴合针灸疗法的临床实际。

综上,目前西方研究机构对针灸临床试验中很难满足以上的诸多因素,从这些试验设计中可以看出,患者接受治疗间隔时间、针刺方法的选择等诸多针灸操作技术方面存在明显缺陷;实施治疗的医生学习中医和从事针灸临床工作背景及实际操作水平参差不齐,大部分来自科研博士而非真正的临床针灸医师,很难做到辨证取穴,针灸的手法、治疗的时机很难得到保障,而这些也直接影响到最终的治疗效果。

### 3 预期与展望

3.1 目前,针灸理论体系的核心内容源于《黄帝内经》,但由于受到近代“大方脉”理论的束缚,对针灸临床的指导作用大大减弱;而一些基础研究由于不系统、零散,又很少回归并补充到针灸理论体系中。随着世界针灸的发展,一些源于现代生物医学的研究成果,也没有被及时纳入针灸理论体系。所以,加大针灸基础研究力度,将国内外、各学科专家组织起来,联合攻关,完善针灸理论体系。

3.2 辨证论治是中医学的特色和精华所在,在针灸疗法中具有特殊的运用形式,即以脏腑、气血证治为基础,以经络证治为核心,以八纲证治为纲领。在针灸

临床实践中,分析疾病的病因病机,归纳疾病的病位病性,就是将八纲、脏腑、气血、经络的辨证方法紧密结合,融会贯通。分析病性是属寒还是属热,是属虚还是属实,是属阴还是属阳。确定病位是在表还是在里,是在经还是在络,是在脏还是在腑。然后确定治疗方法,配穴处方,按方施术——或针或灸,或针灸并用;或补或泻,或补泻兼施。

3.3 由于文化等诸多方面的差异,东西方对针灸的研究重点有共同点也有不同之处。东西方针灸研究的共同点注重有关针灸临床最基本的问题:针刺可治什么病? 针刺疗法是否有效?<sup>[36]</sup> 在中国,针刺手法、辨证施治、灸法、和针具的改进都有研究,更多的学者还把研究重点放在经络及经脉现象,寻找经络实质,试图对古人留下的经络和穴位理论做出科学解读。而西方临床研究者则更注重针刺的安慰对照、随机分组和盲法的使用。由于东西方研究重点的不同,规范的针灸研究方法,针灸临床研究与中医理论接轨等问题没有得到很好的交流和重视。

随着针灸遍及世界各地,在世界范围内被认为是一种有效而可行的卫生保健治疗的资源,然而针灸的使用主要是基于传统及个人的经验。尽管针灸在中国已为数千年的临床实践所证实,但是西方国家的多个关于针灸疗法临床试验的研究得出的阴性或无效的结果,个别具有极端观点的学者甚至认为中医传统医学 2 500 年的历史走到了尽头<sup>[37]</sup>。针灸不是治疗方法而是戏法<sup>[38]</sup>。这些研究结果和观点,对西方主流医学接受针灸疗法产生着重要的作用,对针灸的教育和发展、民众和健保机构接纳针灸疗法影响也很大。因此,正确的科学研究对于针灸的合理使用和进一步发展具有重要的作用。笔者认为,通过完善针灸理论体系、基础研究与临床试验的结合、合理的临床实验设计、规范的针灸研究方法等,在现代科学的基本原则与方式方法的运用下,健全强化针灸研究的指南,最终确保研究结果的质量可以被广泛接受。

### 参 考 文 献

- [1] Acupuncture. NIH Consensus Development Conference, Program & Abstracts [R]. November, 1997.
- [2] Hinman RS, McCrory P, Pirodda M, et al. Acupuncture for chronic knee pain: A randomized clinical trial [J]. JAMA, 2014, 312(13): 1313 - 1322.
- [3] Haake M, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups [J]. Arch Intern Med, 2007, 167(17): 1892 - 1898.
- [4] Berman BM, Singh BB, Lao L, et al. A randomized

- trial of acupuncture as an adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38(4): 346-354.
- [5] MacPherson H, Maschino AC, Lewith G, et al. Characteristics of acupuncture treatment associated with outcome: an individual patient meta-analysis of 17,922 patients with chronic pain in randomised controlled trials [J]. *PLoS One*, 2013, 11, 8(10): e77438.
- [6] Manheimer E, White A, Berman B, et al. Meta-analysis: Acupuncture for low back pain [J]. *Ann Intern Med*, 2005, 142(8): 651-663.
- [7] Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, et al. Acupuncture Trialists' Collaboration: Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(19): 1444-1453.
- [8] Eric A, Peter M, Wayne, et al. Stop Hypertension with the Acupuncture Research Program (SHARP) Results of a randomized, controlled clinical trial [J]. *Hypertension*, 2006, 48(5): 838-845.
- [9] Judith C, Chaloner K, Mitchell B, et al. Acupuncture and Amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: A randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 1998, 280(18): 1590-1595.
- [10] Arthur M, Herbert D, Avants SK, et al. Acupuncture for the treatment of cocaine addiction: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2002, 287(1): 55-63.
- [11] 李永明. 针刺研究的困惑与假说 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(11): 1445-1448.
- [12] 承淡安. *中国针灸学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1955: 219.
- [13] 吴宛容. 不同时间间隔对膝骨性关节炎针刺效应研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [14] Ahsin S, Saleem S, Bhatti AM, et al. Clinical and endocrinological changes after electro-acupuncture treatment in patients with osteoarthritis of the knee [J]. *Pain*, 2009, 147(1-3): 60-66.
- [15] Linde K, Streng A, Jürgens S, et al. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2005, 293(17): 2118-2125.
- [16] 杨金生, 王莹莹, 程凯, 等. 国医大师程莘农针灸临床三要 [J]. *中国针灸*, 2010, 30(1): 61-65.
- [17] 张翠彦, 王寅. 深刺与浅刺治疗突发性耳聋的疗效观察 [J]. *中国针灸*, 2006, 26(4): 256-258.
- [18] 和岚, 周婉瑜, 张秀梅. 下关穴不同深度针刺治疗肝阳上亢型三叉神经痛: 随机对照研究 [J]. *中国针灸*, 2012, 32(2): 107-110.
- [19] 朱国祥, 程子刚. 环跳穴不同深度刺法治疗坐骨神经痛疗效观察 [J]. *中国针灸*, 1999, 19(11): 39-40.
- [20] 李永明. *美国针灸热传奇* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 243-302.
- [21] 关野光雄. 日本针灸医学的过去和现在 [J]. *辽宁中医杂志*, 1984, 11(6): 45-48.
- [22] 林文注, 王佩. *实验针灸学* [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 108.
- [23] 陈瑜, 寇晓茹. 浅谈留针的时效关系 [J]. *世界中医药*, 2011, 6(3): 237-240.
- [24] 陈梓欣, 王圆圆. “强弱刺激论”与针刺补泻手法的关系 [J]. *中国针灸*, 2013, 33(7): 619-621.
- [25] 常晓波, 樊小农, 王舒, 等. 补泻手法与针刺量的关系研究 [J]. *中华中医药杂志(原中国医药学报)*, 2014, 29(8): 2412-2415.
- [26] 刘炜, 王朝阳, 陈思思, 等. 《内经》针刺补泻探讨 [J]. *北京中医药大学学报*, 2010, 33(2): 141-144.
- [27] Abraham TS, Chen ML, Ma SX. TRPV1 expression in acupuncture points: response to electroacupuncture stimulation [J]. *J Chem Neuroanat*, 2011, 41(3): 129-136.
- [28] Jou NT, Ma SX. Responses of nitric oxide-cGMP release in acupuncture point to electroacupuncture in human skin *in vivo* using dermal microdialysis [J]. *Microcirculation*, 2009, 16(5): 434-443.
- [29] Ma SX, Mayer E, Lee P, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation increased nitric oxide-cyclic cGMP release biocaptured over skin surface of the pericardium meridian and acupuncture points in humans [J]. *Acupunct Electrother Res*, 2015, 40(2): 73-86.
- [30] Andrew J, Vickers D, Linde K. Acupuncture for chronic pain [J]. *JAMA*, 2014, 311(9): 955-961.
- [31] Ma SX. Enhanced nitric oxide concentrations and expression of nitric oxide synthase in acupuncture points/meridians [J]. *J Alternat Complement Med*, 2003, 9(2): 207-215.
- [32] Ma SX, Li XY, Sakurai T, et al. Evidence of enhanced non-enzymatic nitric oxide generation on the skin surface of acupuncture points: An innovative approach in humans [J]. *Nitric Oxide*, 2007, 17(2): 60-68.
- [33] Ha Y, Kim M, Nah J, et al. Measurements of location-dependent nitric oxide levels on skin surface in relation to acupuncture point [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012: 781460.
- [34] Hinman RS, McCrory P, Pirotta M, et al. Efficacy of acupuncture for chronic knee pain: protocol for a randomized controlled trial using a Zelen design [J]. *BMC Complement Alternat Med*, 2012, 12: 161.
- [35] 陈超, 姚丽芬. 对针刺深度的思考 [J]. *中国针灸*, 2015, 35(1): 81-86.
- [36] *Acupuncture in the USA, the National Center for Complementary and Alternative Medicine* [OL]. <http://nccam.nih.gov/health/acupuncture/>.
- [37] Kaplan NM. Acupuncture for hypertension: can 2500 years come to an end [J]. *Hypertension*, 2006, 48(5): 815.
- [38] Singh S, Ernst E. The truth about acupuncture, in trick or treatment [M]. *New York: W.W. Norton & Company*, 2008: 39-88.