

灵龟八法抗衰老机制的研究进展[▲]

赵一平 范郁山 莫亚茹 陈翰巍 芮靖琳

(广西中医药大学针灸推拿学院,广西南宁市 530001)

【摘要】 衰老是一种在年龄增长过程中,以形态变化、功能障碍和代谢紊乱为特征的综合状态。从古至今,人们不断地在追寻健康长寿的方法,抗衰老机理的研究一直备受关注。灵龟八法是一种根据时辰取穴的方法,将八脉交会穴、九宫、干支相结合,在多种疾病的治疗中疗效显著,且取穴较少。研究发现,灵龟八法对延缓衰老、提高机体免疫力具有显著效果。本文结合近十几年来灵龟八法抗衰老的相关文献,对灵龟八法抗衰老的相关机制进行综述,旨在为抗衰老研究提供更多的思路。

【关键词】 灵龟八法;衰老;机制;综述

【中图分类号】 R 246.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2024)01-0134-05

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2024.01.21

衰老是指在年龄增长过程中,以形态变化、功能障碍和代谢紊乱为特征的综合状态^[1]。随着年龄的增长,机体的各项功能逐渐减弱,主要表现为储存糖原、产生腺嘌呤核苷三磷酸和抗体、维持负氮平衡等能力下降,对各种调节反应的启动能力、内环境稳态的维持能力减弱,导致机体感染风险升高,甚至发生病理变化^[1]。衰老的机体通常伴随着许多慢性疾病,如冠心病、脑血管病、癌症、高血压、糖尿病、高血脂、白内障等,这不仅给衰老的个体造成痛苦,还给其家庭和社会带来沉重的负担。流行病学研究结果显示,2013年全球60岁以上的人口占总人口的11%;预计到2050年,这一比例将翻一番^[2]。因此,如何有效抗衰老、提高机体免疫力,是目前亟须解决的问题。研究显示,衰老主要与基因功能障碍、蛋白质稳态失衡、营养代谢信号改变、线粒体损伤、干细胞耗竭、细胞衰老等有关^[1]。目前,抗衰老药物主要分为天然药物和合成药物。天然抗衰老药物主要存在于各种植物中,常见的有白藜芦醇、雷帕霉素、黄芪多糖、叶绿素、β-胡萝卜素、硫辛酸、多酚、熊果酸、α-酮戊二酸等;合成抗衰老药物有阿司匹林、二甲双胍、塞来昔布、异丙基肌苷、吡拉环等^[3]。中医在改善衰老症状

及提升机体功能方面有很大的优势,如《黄帝内经》提及:“上古之人,其知道者,法于阴阳,和于术数,食饮有节,起居有常,不枉作劳,故形与神俱,而尽终其天年,度百岁乃去”;《神农本草经》将中草药分为上药、中药、下药,其中上药多数用于轻身延年;其他中医学方法如导引术、吐纳术、针灸、膏摩等也常被用于疾病的预防。灵龟八法是一种按时取穴的方法,是时辰针灸学的重要组成部分。灵龟一说出自《周易·系辞上·洛》,最早用于算数,窦汉卿的《针经指南》中提到的“冬至叶蛰宫说”将九宫与时间干支结合,随后徐凤在《针经大全》中提到“灵龟飞腾法”^[4-5],这给灵龟八法的形成奠定了基础。灵龟八法是将八脉八穴配穴法与日、时干支所代表的时辰相配组合而成,目前已被用于多种疾病的治疗,疗效显著^[6-9]。近年来,灵龟八法在抗衰老、提高免疫力方面也凸显其优势,研究表明,灵龟八法主要通过抑制炎症反应、延缓端粒缩短及调控细胞周期因子、抗氧化、调节免疫功能、调节神经内分泌功能等发挥抗衰老作用。本文就灵龟八法延缓衰老的机制研究进展进行综述,以期为该疗法的临床应用提供参考。

[▲]基金项目:广西中医药大学“桂派中医药师承教育”项目(04B2205863,04B2300863)

第一作者简介:赵一平,在读硕士研究生,研究方向为针灸推拿镇静镇痛及治未病的临床与实验研究。

通信作者简介:芮靖琳,硕士,副教授,研究方向为针灸治疗内分泌和代谢疾病的基础与应用研究。

1 抑制炎症反应

人体正常的炎症反应是机体为了保护自身不受疾病损害所做出的非特异性免疫反应,但是过度的炎症反应会给机体带来危害,如慢性炎症会引起低级别且持续的炎症反应,导致机体组织变性,加速机体衰老^[10-11]。促炎细胞因子主要由免疫细胞产生,不仅可以调节炎症反应,还可以诱导活性氧的生成,激活相关信号通路,从而导致上皮细胞衰老^[12]。老年人因抗氧化能力下降,机体出现氧化应激时可引发各种炎症过程,导致促炎细胞因子如白细胞介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等水平升高^[13],而IL-6与多种衰老相关疾病的结局具有较强的相关性^[14]。干扰素是一种促炎细胞因子,通过干预使其持续低表达可以构建慢性炎症小鼠模型^[15]。而慢性炎症又是导致衰老相关疾病的诱因,因此我们推测促炎细胞因子与衰老密切相关。与促炎细胞因子相对的抗炎细胞因子能够减轻甚至抑制炎症反应,调节炎症及衰老引起的细胞功能障碍,如IL-10可以预防衰老引起的内皮功能障碍^[16]。多项研究发现,灵龟八法可以通过调节炎症相关细胞因子来达到抗衰老的目的。如赵彩娇等^[17]研究发现,灵龟八法开穴灸治疗能够通过抑制 γ 干扰素、 γ 干扰素 mRNA 的表达,上调IL-10、IL-10 mRNA 的表达,减轻衰老大鼠模型的炎症反应,缓解大鼠衰老症状。卢美静^[18]研究发现,灵龟八法能降低衰老大鼠模型脾脏组织中IL-6、TNF- α 、 γ 干扰素的水平及 γ 干扰素 mRNA 的表达水平,提高IL-10 mRNA 表达量,以及脾脏内C3、C4补体的数量,从而提升衰老大鼠模型的免疫力。与炎症、衰老密切相关的还有核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)信号通路。NF- κ B是一种转录因子,在静息状态下通常与p65、p50结合形成二聚体并与NF- κ B抑制剂(inhibitor of NF- κ B, I κ B)结合,形成失活状态的复合物存在于细胞质中。当受到外界刺激因子刺激时,I κ B激酶被激活,导致I κ B蛋白被降解,NF- κ B二聚体被释放、激活并转移到细胞核中,与多种促炎基因结合促进其转

录,从而引起炎症反应。研究显示,NF- κ B可能通过炎症反应参与衰老过程^[19]。在自然衰老的进程中,各组织的NF- κ B通路的活性上调,但抑制NF- κ B通路的活性后,小鼠的衰老症状得到缓解,且寿命明显延长^[20-21]。杨健濠等^[22-23]研究发现,采用灵龟八法按时开穴灸治疗衰老模型大鼠,可以降低其脾脏组织中NF- κ B、NF- κ B p65、I κ B α mRNA 的表达水平,而且可抑制NF- κ B p65及I κ B α 蛋白的磷酸化,使大鼠的衰老症状得到缓解,这提示灵龟八法可能通过调控NF- κ B信号通路来延缓衰老。

2 延缓端粒缩短、调控细胞周期因子

端粒是存在于细胞染色体末端的一小段DNA-蛋白质复合物。端粒上重复的核苷酸序列可以保护下游基因,避免其在细胞复制过程中丢失^[24]。端粒的长度与机体细胞寿命相关,端粒越短,细胞寿命越短。端粒酶作为一种核蛋白逆转录酶,可以将端粒重复序列添加到染色体末端,使端粒在细胞快速分裂期间维持平均端粒长度,防止端粒过早缩短或功能丧失,在细胞凋亡与衰老中起关键作用^[25]。抑癌基因p53及Rb所调控的信号通路可以抑制癌细胞生成,但当端粒缩短并发生功能障碍时,p53被激活,Rb蛋白发生低磷酸化,激活的p53会促进细胞衰老或凋亡,保护组织免受端粒缩短的影响,而脱磷酸的Rb则通过与DNA复制相关的酶的转录因子E2F结合,抑制E2F转录程序,从而阻止细胞从G₁期进入S期^[26-27]。研究发现,病毒癌蛋白或反义寡核苷酸能使p53和Rb失活从而延长细胞寿命,延缓衰老,但是抑制p53/Rb可使细胞继续分裂并出现端粒危象,即因端粒缩短而无法维持染色体稳定,导致细胞死亡^[28]。王瑜等^[29]研究发现,给予灵龟八法按时开穴灸干预后,衰老大鼠模型的端粒延长,端粒酶的蛋白及mRNA 的表达水平升高,而p53、Rb的蛋白及mRNA 表达水平降低,且未出现端粒危象等现象。这提示灵龟八法能够通过调节端粒长度,下调p53、Rb的表达来延缓衰老。

3 抗氧化作用

氧自由基具有细胞毒性,可引起脂质过氧化,导致细胞膜损伤,引起炎症、肿瘤和自身免疫性疾病,促进机体衰老。研究认为,衰老的特征是机体功能下降和线粒体DNA突变的积累,而氧自由基是造成这些变化的原因之一^[30]。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)被认为是一种抗衰老酶^[31],广泛存在于多种动植物中,具有清除体内氧自由基的作用,并能改善衰老过程中慢性氧化应激诱导的神经行为损伤^[32]。丙二醛是评价脂质过氧化的主要指标^[33],具有细胞毒性、致突变和致癌特性,其可抑制抗氧化酶的活性^[34]。赵彩娇等^[35]观察灵龟八法对肾阳虚豚鼠模型的抗衰老作用发现,与模型对照组比较,灵龟八法治疗组与预防组豚鼠静脉血中的SOD含量升高,丙二醛含量下降。谢感共等^[36]研究发现,健康豚鼠经过灵龟八法干预后,静脉血中SOD的活性明显提高,丙二醛含量低于空白组。赵彩娇等^[37]还发现,经灵龟八法治疗后,衰老豚鼠模型的衰老症状明显改善,静脉血中SOD含量升高,SOD的mRNA表达量也接近于健康豚鼠。毛楠^[38]采用灵龟八法开穴疗法治疗老年脾虚患者,结果显示,灵龟八法可以有效改善老年脾虚患者的衰老症状,提高其体内的SOD含量。上述研究结果提示灵龟八法可以通过抗氧化作用延缓衰老。

4 调节机体免疫功能

衰老会影响机体免疫系统的功能,而免疫系统功能障碍会加速机体衰老的进程^[39]。T淋巴细胞参与机体细胞免疫,B淋巴细胞参与机体体液免疫。老年人因胸腺退化,幼稚T淋巴细胞生成不足、B淋巴细胞数量减少,导致其抵御能力下降^[40-41],对自身衰老细胞清除能力不足,使得衰老细胞聚集并生成衰老相关分泌表型因子,引起慢性炎症,并且衰老相关分泌表型因子可通过旁分泌作用引起周围正常细胞进入衰老程序^[42]。研究显示,针灸可以通过调节人体自身免疫功能,增强机体的抗病能力从而延缓衰老^[43]。赵彩娇等^[44]对健康老年人进行灵龟八法针刺干预,结果显示,灵龟八法针刺可以上调IgM含量,下调IgG含量。陈栋等^[45]发现,灵龟八法开穴灸结合足三里、肾俞温和灸可以提高阳虚证大鼠模型的血清

IgA、IgM、IgG水平。赵彩娇等^[46]还发现,灵龟八法可以降低肾阳虚家兔模型IgM、IgG、IgA的含量,缓解家兔的症状。以上研究表明灵龟八法能够调节机体免疫功能。卢美静等^[18]采用灵龟八法对衰老大鼠模型进行治疗,结果发现大鼠血清IgM、IgA、IgG水平及脾脏组织中C3、C4补体水平升高。综合上述文献我们发现,灵龟八法可能是根据机体免疫能力的具体情况,针对性地调节机体的免疫球蛋白水平,进而改善机体的免疫功能。除了调节体液免疫,灵龟八法还可以调节细胞免疫,如林宇凡等^[47]对急性脑卒中患者运用灵龟八法选穴配合患者患侧肢体上的一些特定穴位进行针刺治疗20 d后发现,患者的患肢运动功能得到一定的恢复,CD3、CD4 T淋巴细胞水平以及CD4/CD8值升高,CD8 T淋巴细胞水平降低。李昂等^[48]研究发现,灵龟八法开穴灸可以提高阳虚大鼠模型的外周血CD4⁺T淋巴细胞水平、降低CD8⁺T淋巴细胞水平,提高CD4⁺/CD8⁺值,缓解大鼠阳虚症状。霍燕^[49]研究发现,灵龟八法开穴灸结合足三里、肾俞温和灸治疗肾阳虚大鼠模型可以提高其外周血CD4⁺T淋巴细胞水平、降低CD8⁺T淋巴细胞水平,提高CD4⁺/CD8⁺值,进而提高大鼠的免疫功能。综上所述,灵龟八法可以通过调节体液免疫和细胞免疫达到提高机体免疫功能的作用。

5 调节神经内分泌功能

肾阳虚证与衰老关系密切,肾气虚是引起衰老的主要原因之一。有学者发现,肾阳虚证会导致不同的靶腺轴出现不同程度的功能紊乱,认为肾阳虚证的发病可能受到下丘脑(或更高级中枢)的调控,老年人甲状腺及老年男性性腺轴的异常改变与肾阳虚证的机理相似,这说明肾阳虚证患者存在下丘脑-垂体-靶腺轴功能衰老的情况,而老年人神经内分泌轴功能失调也受到下丘脑的调节,符合生理性肾虚^[50]。一氧化氮被认为是一种神经信使因子,可以调节下丘脑的神经内分泌功能,对下丘脑-垂体-靶腺轴的影响较大。当下丘脑的一氧化氮释放增加时,可导致神经元细胞及神经胶质细胞死亡^[51]。研究发现,肾阳虚大鼠模型体内一氧化氮水平明显增高,且一氧化氮水平的变化可影响大鼠免疫功能,降低一氧化氮水平可以对下丘脑-垂体-靶腺轴进行正向调节,从而改善阳虚症状^[52]。占超等^[53-54]发现,灵

龟八法开穴灸结合足三里、肾俞穴温和灸不仅能够降低肾阳虚大鼠模型下丘脑一氧化氮的含量,还能降低一氧化氮合成酶的活性。这说明灵龟八法可以调节一氧化氮的含量及一氧化氮合成酶的活性,从而调节下丘脑-垂体-靶腺轴功能,改善阳虚症状,延缓衰老。

6 小 结

慢性炎症是引起衰老的主要原因之一,灵龟八法可以通过抗慢性炎症及提高机体免疫功能起到抗衰老作用,而且灵龟八法选穴较少,无论是采用针刺还是艾灸手法,都可以取得较好的疗效,因而可以将其作为老年人养生保健的一个选择。杨继洲在《针灸大成》中提及,运用子午流注治疗疾病时可以不拘泥于日忌、人神禁忌^[55]。因此,笔者认为运用灵龟八法时也应师古而不泥古,做到客观而科学。但灵龟八法抗衰老的相关研究报告较少,相关机制还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 莫睿,魏智民,杨云生.抗衰老机制研究进展[J].解放军医学杂志,2017,42(8):743-748.
- [2] Kanasi E, Ayilavarapu S, Jones J. The aging population: demographics and the biology of aging [J]. *Periodontol* 2000, 2016, 72(1): 13-18.
- [3] 宋朝春,魏冉磊,樊晓兰,等.衰老及抗衰老药物的研究进展[J].中国生化药物杂志,2015,35(1):163-170.
- [4] 杨介宾.子午流注概述(附:灵龟八法、飞腾法)[J].成都中医学院学报,1979(2):21-28.
- [5] 黄霞,蒙丽欢,张峰.时间针灸灵龟八法的研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(80):87-91.
- [6] 夏德鹏,陈燕军,陈培芳,等.基于临床灵龟八法理论温针灸治疗脾胃虚寒型胃肠功能紊乱的临床观察[J].中医外治杂志,2023,32(5):52-54.
- [7] 武聚星,朱国英.灵龟八法针刺治疗周围性面瘫临床研究[J].光明中医,2023,38(23):4636-4639.
- [8] 丁宇豪.灵龟八法治疗脾胃虚弱型原发性耳鸣的临床疗效观察[D].天津中医药大学,2023.
- [9] 陈惠珍,王晓玲,林诗雨,等.灵龟灸法配合电针治疗痰湿阻络型颈性眩晕疗效观察[J].上海针灸杂志,2023,42(11):1184-1189.
- [10] 惠觅宙,魏晨,郭清,等.调节慢性炎症防治衰老相关疾病的研究进展[J].现代生物医学进展,2015,15(18):3585-3588.
- [11] Sanada F, Taniyama Y, Muratsu J, et al. Source of chronic inflammation in aging [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 12.
- [12] 夏世金.炎性衰老研究的现状和新策略[J].实用老年医学,2010,24(1):7-9.
- [13] de Gonzalo-Calvo D, Neitzert K, Fernández M, et al. Differential inflammatory responses in aging and disease: TNF-alpha and IL-6 as possible biomarkers [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(5): 733-737.
- [14] Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2011, 10(3): 319-329.
- [15] Bae HR, Leung PSC, Hodge DL, et al. Multi-omics: differential expression of IFN-gamma results in distinctive mechanistic features linking chronic inflammation, gut dysbiosis, and autoimmune diseases [J]. *J Autoimmun*, 2020, 11: 102436.
- [16] Kinzenbaw DA, Chu Y, Peña Silva RA, et al. Interleukin-10 protects against aging-induced endothelial dysfunction [J]. *Physiol Rep*, 2013, 1(6): e00149.
- [17] 赵彩娇,卢美静,蒋云芳,等.灵龟八法对衰老大鼠IL-10、IFN-gamma活性及基因表达的影响[J].针灸临床杂志,2019,35(4):43-46.
- [18] 卢美静.灵龟八法开穴灸对衰老大鼠免疫因子活性及表达的影响[D].南宁:广西中医药大学,2019.
- [19] Salminen A, Huuskonen J, Ojala J, et al. Activation of innate immunity system during aging: NF-kappaB signaling is the molecular culprit of inflamm-aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2008, 7(2): 83-105.
- [20] Tilstra JS, Robinson AR, Wang J, et al. NF-kappaB inhibition delays DNA damage-induced senescence and aging in mice [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(7): 2601-2612.
- [21] Osorio FG, Bórcena C, Soria-Valles C, et al. Nuclear lamina defects cause ATM-dependent NF-kappaB activation and link accelerated aging to a systemic inflammatory response [J]. *Genes Dev*, 2012, 26(20): 2311-2324.
- [22] 杨健濠,卢美静,赵彩娇,等.灵龟八法按时开穴灸对衰老大鼠免疫功能及核因子-kappaB信号通路的影响[J].针刺研究,2020,45(12):980-984.
- [23] 杨健濠.基于NF-kappaB信号通路探讨灵龟八法延缓衰老的作用机制[D].南宁:广西中医药大学,2020.
- [24] Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and aging [J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(2): 557-579.
- [25] Hiyama E, Hiyama K. Telomere and telomerase in stem cells [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(7): 1020-1024.

- [26] Roake CM, Artandi SE. Control of cellular aging, tissue function, and cancer by p53 downstream of telomeres [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2017, 7(5): a026088.
- [27] Sherr CJ, McCormick F. The RB and p53 pathways in cancer [J]. Cancer Cell, 2002, 2(2): 103-112.
- [28] Artandi SE, DePinho RA. A critical role for telomeres in suppressing and facilitating carcinogenesis [J]. Curr Opin Genet Dev, 2000, 10(1): 39-46.
- [29] 王 瑜, 杨健濠, 赵彩娇. 灵龟八法艾灸对衰老大鼠肝脏端粒长度及细胞周期调节因子表达的影响 [J]. 针刺研究, 2021, 46(2): 117-122.
- [30] Barja G. Free radicals and aging [J]. Trends Neurosci, 2004, 27(10): 595-600.
- [31] Younus H. Therapeutic potentials of superoxide dismutase [J]. Int J Health Sci (Qassim), 2018, 12(3): 88-93.
- [32] Levin ED. Extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) quenches free radicals and attenuates age-related cognitive decline: opportunities for novel drug development in aging [J]. Curr Alzheimer Res, 2005, 2(2): 191-196.
- [33] Grotto D, Maria LS, Valentini J, et al. Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification [J]. Quim Nova, 2009, 32(1): 169-174.
- [34] Ghoneum M, Abdulmalek S, Pan D. Reversal of age-associated oxidative stress in mice by PFT, a novel kefir product [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2020, 34: 2058738420950149.
- [35] 赵彩娇, 谢感共, 卢献群, 等. 灵龟八法对肾虚模型豚鼠自由基代谢的影响 [J]. 中国针灸, 2006, 26(10): 735-738.
- [36] 谢感共, 吴健文, 赵彩娇, 等. 灵龟八法按时开穴针刺对豚鼠SOD及MDA影响的实验研究 [J]. 广西中医学院学报, 2007, 10(4): 9-11.
- [37] 赵彩娇, 黄 蓉, 董苡余, 等. 灵龟八法按时开穴灸对衰老模型豚鼠血清SOD活性及相关基因表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(12): 3072-3075.
- [38] 毛 楠. 灵龟八法开穴对老年脾虚患者延缓衰老的临床疗效观察 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.
- [39] 刘 茜, 杨青青, 莫莎, 等. 衰老机制及乌鸡抗衰老作用研究进展 [J]. 生物化工, 2022, 8(1): 153-157.
- [40] Haynes L, Eaton SM, Burns EM, et al. CD4 T cell memory derived from young naive cells functions well into old age, but memory generated from aged naive cells functions poorly [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(25): 15053-15058.
- [41] Pritz T, Lair J, Ban M, et al. Plasma cell numbers decrease in bone marrow of old patients [J]. Eur J Immunol, 2015, 45(3): 738-746.
- [42] Childs BG, Baker DJ, Kirkland JL, et al. Senescence and apoptosis: dueling or complementary cell fates? [J]. EMBO Rep, 2014, 15(11): 1139-1153.
- [43] 曾婷婷, 李学智. 衰老机制及针灸抗衰老机制研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1457-1459.
- [44] 赵彩娇, 谢感共. 灵龟八法对老年人衰老症状及免疫功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(10): 1773-1774.
- [45] 陈 栋, 陈邦国, 杜 鹏, 等. 灵龟八法开穴灸对阳虚大鼠血清免疫球蛋白影响的实验研究 [J]. 湖北中医杂志, 2016, 38(12): 18-20.
- [46] 赵彩娇, 谭 敏, 叶 艺, 等. 灵龟八法对肾虚家兔免疫功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(21): 4631-4634.
- [47] 林宇凡, 阙庆辉, 王 舰. 灵龟八法合特定穴治疗急性脑卒中的免疫学研究 [J]. 福建中医学院学报, 2003, 13(6): 26-28.
- [48] 李 昂, 占 超, 陈邦国, 等. 灵龟八法开穴灸对阳虚模型大鼠外周血CD4⁺/CD8⁺影响的实验研究 [J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(1): 6-8.
- [49] 霍 燕. 灵龟八法开穴灸对肾虚大鼠免疫调节影响的实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [50] 许小强, 潘琳娜, 黄敬耀. 肾虚与衰老关系的研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2007, 3(11): 22-26.
- [51] McCann SM, Licinio J, Wong ML, et al. The nitric oxide hypothesis of aging [J]. Exp Gerontol, 1998, 33(7/8): 813-826.
- [52] 高 博, 姚玉霞, 张效云, 等. 肾虚大鼠下丘脑神经元型NOS mRNA表达及补肾药的调整作用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(8): 22-25.
- [53] 占 超, 李 昂, 陈邦国, 等. 灵龟八法开穴灸对阳虚模型大鼠下丘脑一氧化氮含量影响的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(7): 1789-1790.
- [54] 占 超. 灵龟八法对阳虚大鼠下丘脑NO、NOS影响的实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [55] 马巧琳, 胡 斌, 席林林. 《针灸大成》中的临床诊疗特色及其时代价值 [J]. 中国民间疗法, 2022, 30(6): 1-4.

(收稿日期: 2023-10-17 修回日期: 2023-12-20)