

• 特约综述 •

针刺缓解慢性神经病理性疼痛的作用机制研究进展*

张文文^{1,2} 米文丽^{1,2} 王彦青^{1,2 Δ}

(1 复旦大学基础医学院中西医结合学系, 上海 200032; 2 复旦大学医学院针刺原理研究所, 上海 200032)

摘要 神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是多种神经损伤疾病的主要临床症状, 部分神经病理性疼痛发展为慢性, 常伴随焦虑、抑郁等情绪变化, 严重影响病人的生活质量。针刺作为传统医学治疗慢性神经病理性疼痛的重要手段, 能够有效缓解疼痛、改善症状。自 20 世纪 60 年代起针刺镇痛机制被逐渐阐释。然而, 有关针刺在慢性神经病理性疼痛中的镇痛机制认识仍是不完整的, 需要不断补充扩展。基于此, 本文从外周和中枢两个层面, 针对针刺镇痛过程中的阿片类物质、内源性痛觉调制系统、胶质细胞等热点问题, 对近年来针刺缓解慢性神经病理性疼痛的镇痛作用机制进行总结, 并为进一步研究提供新的切入点。

关键词 针刺; 神经病理性疼痛; 阿片类物质; 内源性痛觉调制; 神经生物学机制

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 即由神经系统原发性损害和功能障碍所激发或引起的疼痛, 是多种神经损伤疾病的主要临床症状。临床上慢性 NP 常呈顽固性特点, 可伴随睡眠障碍、焦虑、抑郁等神经精神性障碍, 严重影响病人的生活质量。而 NP 的一线治疗药物抗抑郁药、抗惊厥药等, 以及二线用药阿片类药物等都存在疗效欠佳、不良反应大等问题^[1]。因此, 有必要探索新的治疗方法和策略。

针刺是中华民族的传统瑰宝, 针刺通过在特定的穴位予以刺激从而调理气血、疏通经络, 起到驱散邪气, 扶助人体正气的作用。针刺已在世界范围内获得广泛认可, 联合国教科文组织在 2016 年将中医针灸列入“世界人类非物质文化遗产代表作名录”。对针刺的大规模临床观察结果已经证实针刺疗法不良反应小且可控, 是一种相对安全的物理治疗方法^[2]。除了传统的手针治疗外, 电针也被广泛应用于临床治疗和基础研究。针刺对于 NP 的治疗效果已在临床上得到普遍的肯定和广泛的应用, 与此同时, 借助于不同的慢性 NP 动物模型 (见表 1), 针刺镇痛的机制也被逐渐阐释清楚, 为临床治疗决策提供理论支持。本文聚焦于针刺缓解 NP 的神经生物学机制, 从外周至中枢全面总结了近年来针刺缓解 NP 的研究成果, 同时对针刺干预的穴位特异性、刺激强度等参数做了讨论, 以期为进一步探讨针刺镇痛机制提供参考和新的切入点。

NP 的发病原因可分为两类, 即外周神经系统损伤和中枢神经系统损伤。本文主要对近年来针刺缓解慢性 NP 的镇痛机制进行总结, 重点论述针刺缓解外周神经系统损伤来源的 NP。中枢疾病如卒中或外伤后 NP 等疾病的机制有所不同, 本文没有涵盖。

一、针刺缓解 NP 的参数

针刺被广泛应用于 NP 的治疗, 但是不同的 NP 模型取穴有所差异 (见表 2)。文献报道, 针刺足三里 (ST36)、阳陵泉 (GB34)、环跳 (GB30) 对于坐骨神经慢性压迫性损伤 (constriction injury, CCI) 模型的镇痛作用明显, 被广泛应用于机制研究^[3], 此外针刺华佗夹脊穴 (EX-B2) 也被报道可缓解 CCI 引起的 NP^[4]。针刺阳陵泉 (GB34)、环跳 (GB30) 同时也被报道广泛应用于带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 模型^[5]。在糖尿病性周围神经痛 (diabetic peripheral neuropathic pain, DPNP) 模型上, 最常用的镇痛穴位为足三里 (ST36)、昆仑 (BL60)^[6]。在坐骨神经分支部分损伤 (spared nerve injury, SNI) 和脊神经结扎 (spinal nerve ligation, SNL) 模型上, 最常用的穴位为足三里 (ST36)、三阴交 (SP6)、阳陵泉 (GB34)、环跳 (GB30)^[7], 而委中 (BL40)、昆仑 (BL60) 也被报道可有效缓解疼痛^[8]。在化疗诱导的神经性疼痛 (chemotherapy induced neuropathic pain, CINP) 模型上, 针刺足三里 (ST36)

* 基金项目: 国家重点研发计划 (2017YFB0403803); 国家自然科学基金 (81771202)

Δ 通讯作者 王彦青 wangyanqing@shmu.edu.cn

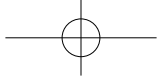


表 1 慢性神经病理性疼痛动物模型

模型	英文全称	缩写
坐骨神经慢性压迫性损伤	constriction injury	CCI
脊神经结扎	spinal nerve ligation	SNL
糖尿病性周围神经痛	diabetic peripheral neuropathic pain	DPNP
坐骨神经分支部分损伤	spared nerve injury	SNI
化疗诱导的神经性疼痛	chemotherapy induced neuropathic pain	CINP
脊髓损伤	spinal cord injury	SCI
带状疱疹后神经痛	postherpetic neuralgia	PHN

表 2 神经病理性疼痛模型常用穴位

模型	取穴
坐骨神经慢性压迫性损伤 (CCI)	ST36、GB34、GB30、EX-B2
带状疱疹后神经痛 (PHN)	GB34、GB30
糖尿病性周围神经痛 (DPNP)	ST36、BL60
坐骨神经分支部分损伤 (SNI); 脊神经结扎 (SNL)	ST36、SP6、GB34、GB30、BL40、BL60
化疗诱导的神经性疼痛 (CINP)	ST36、GB30
脊髓损伤 (SCI)	GB34、GV26、PC6、PC5

以缓解奥沙利铂引起的 CINP^[9]，针刺环跳 (GB30) 以缓解紫杉醇引起的 CINP。总的来说，在不同 NP 模型实验研究中，下肢的近端取穴在针刺缓解 NP 中呈主流方式，如足三里 (ST36)、阳陵泉 (GB34)、环跳 (GB30)。有趣的是，在脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 模型上，除了阳陵穴 (GB34) 为近端下肢穴位，远端取穴如水沟 (GV26)、内关 (PC6)、间使 (PC5) 等也被报道可缓解疼痛^[10]。同侧取穴和双侧取穴应用最为广泛，也有文献报道同侧取穴与对侧取穴均可以明显缓解疼痛，且缓解程度无统计学差异^[11]。

电针镇痛作用与电针频率有关，有研究报道低频电针 (2 Hz) 和高频电针 (100 Hz) 作用于不同类型的阿片肽及其受体，低频电针可引起中枢释放内啡肽和脑啡肽，作用于 μ 受体和 δ 受体，而高频电针可增加脊髓强啡肽的释放，作用于 κ 受体^[12]。另有报道观察到不同频率的电针可激活同一脑区的不同部位，如低频电针可激活背侧顶盖前区前核 (APtN)，而高频电针则可激活腹侧 APtN^[13]。且在多种 NP 模型上，均观察到低频电针的作用相较于高频电针而言更有效^[9]，此外“疏密波” (2 Hz/100 Hz 交替; 2 Hz/60 Hz 交替) 的形式也被报道可明显缓解疼痛^[14]。

研究报道，强手针 (捻针 180 次/分) 相较于弱手针 (捻针 60 次/分) 对于 NP 的治疗效果更明显，提示手针的强度与针刺镇痛效果有关^[15]。此外，电针刺刺激强度也与镇痛效果有关。有研究报道较强的刺激能产生较好的镇痛效果，但刺激强

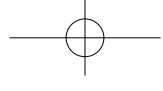
度不能无限度增加，以防出现强烈挣扎及明显的应激^[16]，也有学者在实验过程中以观察到穴位周围肌肉轻微颤动为标准来调整强度，应用于小鼠的普遍强度参数为 1~2 mA，大鼠则可增加至 3 mA，时长普遍为单次应用 30 分钟。每天 1 次的针刺治疗被广泛报道缓解 NP，也有报道隔日电针也可明显缓解疼痛^[17]。

关于针刺起效时间，研究报道在 CCI 和 SNI 模型上，于模型建立第 3 天起给予针刺，在第 1 次针刺后半小时内即可观察到痛阈改善，连续针刺 7~14 天，可观察到稳定的镇痛作用^[3,7]。

此外，研究还发现不同小鼠品系也存在针刺镇痛效果的差异，如 2 Hz 电针时，DBA/2 小鼠品系和 BALB/c 小鼠品系显著优于 ICR 小鼠品系。此外针刺镇痛还存在性别差异，研究报道在多个小鼠品系上，无论是低频电针还是高频电针，雌鼠的电针镇痛效应优于雄鼠^[16]，在大鼠上也观察到雌性镇痛作用优于雄性，而这种性别差异可能与脊髓水平强啡肽镇痛有关。

二、针刺缓解 NP 的外周机制

外周敏化 (peripheral sensitization) 指感觉传导通路对正常刺激的反应增强，同时对阈下刺激产生反应，发生痛觉超敏和痛觉过敏，在外周层面介导了 NP 的发生。研究表明，周围神经损伤可以通过多种不同途径介导外周敏化，而针刺可通过影响外周敏化的不同环节来发挥镇痛作用。有研究表明在 CCI 大鼠足三里给予电针，穴位局部观察到高迁移



率族蛋白 B1 及其受体 CD24 (HMGB 1-CD24) 信号通路激活^[18], 且针刺可促进穴位处神经活性介质的释放, 以介导镇痛作用, 提示针刺可通过影响穴位局部起镇痛作用。还有报道观察到针刺可改善腕管综合征引起的正中神经异常传导^[19], 提示针刺可作用于感觉传入轴突, 改善轴突异位自发放电。

在背根神经节 (DRG) 与三叉神经节区域, 神经元功能异常介导慢性 NP 的发生发展, 而电针可通过改善 DRG 神经元功能异常介导镇痛。一方面针刺通过影响 DRG 神经元细胞膜上的受体或通道来发挥镇痛作用, 如电针可降低 DRG 中 N-甲基门冬氨酸受体 1 (NMDAR1) 的 mRNA 水平^[20], 低频电针也可以通过抑制 DRG 中瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1) 的表达上调来发挥镇痛作用^[21]。嘌呤受体在 DRG 水平也参与针刺缓解 NP, 有报道显示电针作用下, CCI 大鼠 DRG 中嘌呤受体 P2X3 表达降低^[22], 而在 DPNP 中, 电针也可以降低 DRG 中的 P2X3 受体和降钙素基因相关肽 (CGRP)^[7]。另一方面, 针刺可通过调节疼痛相关的生物活性物质来镇痛。本课题组研究发现电针可通过增加 DRG 中的胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF) 起到镇痛作用。而 2 Hz 电针可通过下调 DRG 的干扰素调节因子 8 (IRF8) 表达来抑制 DRG 小胶质细胞的活化, 进而抑制 NP 的发生发展^[23]。同时也可降低生长抑素 (SOM) 的 mRNA 水平。还有文献报道电针可通过阻断 DRG 中白细胞介素 33 及其受体 ST2 (IL-33/ST2) 信号通路介导的炎症反应而发挥作用^[24]。

越来越多的证据提示内源性阿片肽及其受体与针刺缓解 NP 关联密切, 在外周和中枢神经系统中存在着四类主要的内源性阿片肽家族: 内啡肽、脑啡肽、强啡肽以及孤啡肽, 它们分别选择性地与 μ 、 δ 、 κ 和孤啡肽受体结合^[12]。在外周, 有研究表明在 CCI 大鼠足三里给予电针干预, 可观察到穴位局部的 β -内啡肽表达增加^[18]。另有研究观察到, 在奥沙利铂诱导的 CIPN 模型上, 低频电针 (2 Hz, 0.3 ms, 0.2~0.3 mA) 可显著缓解冷痛觉超敏, 这种镇痛效应可通过系统性给予阿片受体广谱拮抗剂纳洛酮阻断, 同时此研究观察到电针可增加血浆中 β -内啡肽水平^[9]。而在紫杉醇诱导的 CINP 模型上, 单独使用 μ 受体拮抗剂、 δ 受体拮抗剂或 κ 受体拮抗剂, 均可以拮抗针刺镇痛作用, 提示 μ 、 δ 和 κ 受体均参与针刺缓解 CINP 的作用。除此以外, 有研究观察到 2 Hz 的电针治疗可在 SNL 模型上观察到明显的疼痛缓解现象, 而手针在 SNI 模型上也可观察到明显的镇痛作用, 且这种镇痛作用均可以被系统性

给予纳洛酮所抑制^[25]。提示内源性阿片肽及其受体也参与针刺缓解 NP 的外周机制。

三、针刺缓解 NP 的中枢机制

中枢敏化 (central sensitization) 是慢性 NP 发生发展的重要机制, 其表现为中枢神经系统伤害性感觉神经元对外周传入的阈下或阈上刺激的反应增强。而神经递质、胶质细胞等在中枢敏化的过程中发挥重要作用。同时内源性痛觉调制系统失调也是疼痛持续的另一重要因素, 如痛觉下行抑制系统功能减弱, 下行易化系统功能增强。针刺在缓解 NP 过程中, 可从以上多方面入手, 以改善中枢敏化为主要结果, 抑制疼痛异常信号的传导。

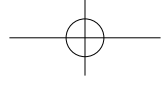
1. 阿片肽及其受体

在中枢, 阿片肽及其受体也被广泛报道参与针刺缓解 NP。本课题组研究发现 CCI 模型上, 电针可通过增加中缝大核 (NRM) 中的孤啡肽 (OFQ) 表达来参与镇痛。在脊髓层面, 通过鞘内注射的方式, 单独使用 μ 受体拮抗剂或者 δ 受体拮抗剂时, 均可观察到对电针镇痛的拮抗作用, 提示脊髓 μ 和 δ 阿片受体参与针刺缓解 NP, 而 κ 阿片受体是否参与则需要进一步探讨。阿片受体的激活还可影响一些下游分子和受体的表达, 近期有文献报道电针激活阿片受体后, 轴突导向因子 (Netrin-1) 表达降低。Netrin-1 有两类受体家族, 分别为轴突导向因子受体 DCC 和 UNC5H 家族, 针刺镇痛过程中, 发挥兴奋突触作用的受体 DCC 表达降低, 而发挥突触抑制作用的受体 UNC5H2 表达增加, 联合作用以起到抑制脊髓中枢敏化的作用^[17]。

2. 内源性痛觉调制系统

中枢内源性痛觉调制系统包括下行抑制和下行易化两大部分。从功能上而言, 下行抑制和下行易化系统是独立存在的机能机构, 而从解剖角度而言, 这两大系统并不是完全独立的。内源性痛觉调制系统的关键核团主要为中脑导水管周围灰质 (PAG) 和脑干延髓头端腹内侧区 (RVM), 而前扣带回 (ACC)、杏仁核以及下丘脑等脑区也在痛觉下行调制系统中起关键作用。

研究表明 NP 小鼠表现为下行易化系统的激活, 以及下行抑制系统的功能抑制, 主要表现为 PAG 和 RVM 内不同类型神经元的功能失调最终引起中枢敏化。针刺可以通过作用于内源性痛觉调控系统的不同环节而起到缓解神经病理性疼痛的作用。在大鼠 CCI 模型上, 有文献报道早期电针治疗可缓解 ACC 脑区神经元中 ERK1/2 的活化^[15], 在同样的模型上, 也有研究报道电针可降低 PAG 区域 P2X3 受体的表



达,从而介导镇痛作用。在 CCI 模型上,针刺足三里和阳陵泉可显著下调杏仁核中促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 受体基因^[26]。除了内源性痛觉调制系统中的传统脑区外,针刺还可以通过影响其他脑区以起到缓解 NP,有研究观察到电针可抑制海马 HMGB1 及其下游炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 的表达,此外海马乙酰胆碱毒蕈碱和烟碱受体 (mAChRs, nAChRs) 的表达增加也参与电针镇痛,同时海马丝裂原激活的蛋白激酶的激酶 1 (MEK1) 的激活也被报道参与电针缓解 NP^[27]。

此外,脑干 RVM 至脊髓 5-HT 下行调控系统也被广泛报道参与针刺镇痛,有文献报道电针可以明显增加 RVM 的 5-HT 含量,增加的 5-HT 通过作用于脊髓 5-HT 1A 受体缓解痛觉过敏^[17]。此外,还有文献报道,在大鼠右尾干切除支配尾部的 S1、S2 脊神经,可引起明显的冷痛觉超敏现象,而电针可缓解痛敏,且鞘内注射五羟色胺 (5-HT)1A 受体拮抗剂以及 5-HT 3R 拮抗剂可阻断此现象。而在此模型上,给予鞘内注射 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体拮抗剂也可以观察到镇痛现象的阻断。以上提示在脊髓水平,内源性痛觉调制系统释放 5-HT 作为主要神经递质参与脊髓中枢敏化而发挥下行调节作用,而其他单胺类神经递质如去甲肾上腺素 (NE) 也参与其中。

3. 神经递质及其受体

兴奋性氨基酸类递质和抑制性氨基酸类递质也参与脊髓中枢敏化,脊髓中兴奋性神经递质谷氨酸含量减少,抑制性神经递质甘氨酸、 γ -氨基丁酸 (GABA) 含量增加可介导 NP 的缓解。有研究观察到鞘内给予 GABA (A) 或 GABA (B) 受体拮抗剂可阻断针刺镇痛作用,电针华佗夹脊穴可增加 GABA (A) 受体表达^[4],这种作用可能与 K⁺-Cl⁻ 协同转运蛋白 2 (KCC2) 有关,提示针刺可通过促进抑制性氨基酸神经递质的释放来起到镇痛作用。同时,有报道观察到在 NP 模型上,电针可以抑制脊髓中 NMDA 受体 GluN1 的表达,增加谷氨酸转运体 1 (GLT-1) 的表达^[28],减少 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 受体的表达^[29],共同起到减少兴奋性突触传递的作用。此外,也有报道表示针刺可通过抑制毒蕈碱 M1 受体激活而镇痛,同时针刺也可抑制脊髓嘌呤受体如 P2X3 亚型、P2X4 亚型^[30],且脊髓乙酰胆碱受体烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nAChR) 上调参与针刺镇痛^[7],提示其他神经递质也参与针刺缓解脊髓中枢敏化的过程中。

综上所述,神经递质在针刺缓解疼痛的过程中发挥着关键的作用,而有趣的是,在此过程中不同

脑区相同神经递质的作用存在差异。有文献报道在炎症痛模型 RVM 脑区, GABA 能神经元功能增加,从而加强了对 5-HT 能神经元的抑制作用,以介导中枢敏化,增强疼痛信号传导,而电针被报道可通过激活 RVM 脑区 GABA 能神经元上表达的 μ 阿片受体而发挥降低 GABA 释放的作用^[31]。而有报道表明在 CCI 模型的 PAG 与海马区域, GABA 能神经元功能降低^[32],同样在脊髓层面 GABA 受体表达减少,对疼痛的传导起到去抑制作用,而电针被观察到可增加相应部位 GABA 的表达,从而缓解疼痛。

4. 胶质细胞及细胞因子

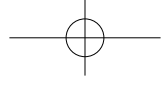
针刺可通过调节脊髓胶质细胞的功能来发挥镇痛作用。有文献报道,电针可以显著改善神经损伤引起的星形胶质细胞和小胶质细胞激活,同时脊髓中的基质金属蛋白酶 2 (MMP2)、MMP9 以及肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白介素 1 β (IL-1 β) 均在电针后减少。而在 SNI 大鼠模型中,同样可观察到针刺对小胶质细胞激活的抑制作用,表现为减少小胶质细胞氧自由基, p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 以及细胞外信号调节酶的磷酸化,同时脊髓中的 TNF- α 、IL-1 β 、环氧合酶 2 (COX-2)、白介素 6 (IL-6) 以及前列腺素 2 (PGE2) 等均被观察到减少^[33]。还有研究报道针刺可通过腺苷 A1 受体,抑制脊髓星形胶质细胞激活和 TNF- α 上调^[34],且针刺也可抑制星形胶质细胞 Jun 氨基末端激酶 (JNK) 的激活从而介导镇痛作用。

5. 信号通路

针刺也可通过调控胞内信号通路发挥镇痛作用。在大鼠 CCI 模型上,本课题组研究发现 NLRP1-Caspase-1-IL-1 β 在疼痛发生过程中发挥重要作用,而电针可通过抑制脊髓该通路活化而参与疼痛缓解过程^[14]。此外,电针还可通过阻断脊髓小胶质细胞 BDNF-TrkB 信号通路发挥作用^[35]。也有报道在 SNI 大鼠上,电针可通过下调脊髓 cAMP/PKA/CREB 信号通路而缓解疼痛^[36],且脊髓 CaMK II-CREB 信号通路也参与其中^[37]。在 SCI 大鼠上,电针可通过改善 PI3K-mTOR 信号通路的激活来起到抑制作用^[9]。同时脊髓背角 ephrin-B/EphB 信号通路也参与电针缓解 NP^[38]。

6. 其他疼痛相关生物活性物质

在 SNI 模型上,有文献观察到在电针作用下,脊髓 NOS 表达减少。而另有文献报道,在 DPNP 中,电针可通过增加脊髓薄束核的一氧化氮合酶 (NOS) 而镇痛,因此 NOS 在针刺镇痛中的作用还有待进一步考究。在 SNL 模型上,观察到电针可通过减少



脊髓 COX-2 发挥镇痛作用。还有研究观察到脊髓背角细胞外信号调节激酶磷酸化 (p-ERK) 表达下调^[39]。在 PHN 大鼠模型上, 有研究表明电针可通过降低脊髓血管内皮生长因子 (VEGF) 表达水平来缓解疼痛^[5]。

7. 脊髓突触可塑性

电针还可改善 NP 动物脊髓背角突触传递的长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 现象。电生理结果显示, 在 SNI 模型上, 电针可以显著抑制 C 纤维诱发电位 LTP 的形成, 同时电针对 LTP 的维持具有显著的阻断作用^[40]。而在 SNL 模型上也观察到同样结果, 提示电针可通过改变脊髓背角神经元突触可塑性来起到镇痛作用。此外, 还有研究者利用脑功能成像来研究针刺缓解 NP 的脑区机制。有报道观察到针刺可明显缓解腕管综合征病人的疼痛, 与此同时, 杏仁核功能活动减弱, 而下丘脑功能活动增强, 提示针刺可通过调节脑区功能缓解 NP。

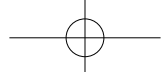
四、总结

本文主要从外周和中枢两个方面综述了近年来针刺尤其是电针在慢性 NP 中的镇痛作用机制。基于以上研究, 本文总结电针可以通过影响 DRG 神经元可塑性、阿片肽及其受体、内源性痛觉调制系统、胶质细胞及细胞因子、脊髓突触可塑性以及其他生物活性物质来发挥缓解 NP 的作用。

对于针刺缓解慢性 NP 的脊髓上高位中枢以及脑神经环路机制, 总结文献发现与针刺缓解其他疼痛 (如炎症性疼痛) 相比, 针刺缓解 NP 的神经环路机制研究较少且不明确, 需要更多的研究投入, 而近些年神经科学领域热点技术飞速发展 (如光遗传、化学遗传等), 希望能为针刺缓解 NP 机制的研究添加更强大的技术支持。本文通过文献综述, 提出假想, 寻找机制突破口, 以期与同行共同探索未知机制。

参 考 文 献

- [1] Noori SA, Aiyer R, Yu J, *et al.* Nonopioid versus opioid agents for chronic neuropathic pain, rheumatoid arthritis pain, cancer pain and low back pain[J]. *Pain Manag*, 2019, 9:205-216.
- [2] Liu H, Chen L, Zhang Z, *et al.* Effectiveness and safety of acupuncture combined with madopar for parkinson's disease: A systematic review with Meta-analysis[J]. *Acupunct Med*, 2017, 35(6):404-412.
- [3] Vieira JS, Toreti JA, de Carvalho RC, *et al.* Analgesic Effects elicited by neuroactive mediators injected into the st 36 acupuncture point on inflammatory and neuropathic pain in mice[J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2018, 11:280-289.
- [4] Jiang SW, Lin YW, Hsieh CL. Electroacupuncture at hua tuo jia ji acupoints reduced neuropathic pain and increased gabaa receptors in rat spinal cord[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018: 8041820.
- [5] Wu CH, Mao HR, Li HP, *et al.* Stimulating frequency-dependent analgesic effect of electroacupuncture via down-regulating expression of vegf in dorsal horns of lumbar spinal cord in post herpetic neuralgia rats[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2018, 43:203-208.
- [6] He XF, Wei JJ, Shou SY, *et al.* Effects of electroacupuncture at 2 and 100 Hz on rat type 2 diabetic neuropathic pain and hyperalgesia-related protein expression in the dorsal root ganglion[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2017, 18:239-248.
- [7] Wang Y, Jiang Q, Xia YY, *et al.* Involvement of alpha7nAChR in electroacupuncture relieving neuropathic pain in the spinal cord of rat with spared nerve injury[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 137:257-264.
- [8] Liang Y, Qiu Y, Du J, *et al.* Inhibition of spinal microglia and astrocytes contributes to the anti-allodynic effect of electroacupuncture in neuropathic pain induced by spinal nerve ligation[J]. *Acupunct Med*, 2016, 34:40-47.
- [9] Moon HJ, Lim BS, Lee DI, *et al.* Effects of electroacupuncture on oxaliplatin-induced neuropathic cold hypersensitivity in rats[J]. *J Physiol Sci*, 2014, 64:151-156.
- [10] Wang Y, Zhao Y, Ma X, *et al.* Beneficial effects of electroacupuncture on neuropathic pain evoked by spinal cord injury and involvement of pi3k-mTOR mechanisms[J]. *Biol Res Nurs*, 2019, 21:5-13.
- [11] 王万胜, 屠文展, 奚海艳, 等. 电针对神经病理性疼痛大鼠背根神经节及脊髓 P2X3 受体的影响 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(2):97-101.
- [12] Chen T, Zhang WW, Chu YX, *et al.* Acupuncture for pain management: Molecular mechanisms of action[J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48:793-811.
- [13] Silva ML, Silva JR, Prado WA. Analgesia induced by 2-or 100 Hz electroacupuncture in the rat tail-flick test depends on the anterior pretectal nucleus[J]. *Life Sci*, 2013, 93:742-754.
- [14] 王志福, 杨意州, 刘建波, 等. 基于脊髓 NLRP1-Caspase-1-IL-1 β 通路探讨电针治疗神经病理性疼痛的作用机制 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(9):656-660.
- [15] Shao XM, Shen Z, Sun J, *et al.* Strong manual acupuncture stimulation of "Huantiao" (GB 30) reduces pain-induced anxiety and p-ERK in the anterior cingulate cortex in a rat model of neuropathic pain[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015: 235491.
- [16] 黄诚, 万有, 王晓民, 等. 小鼠电针镇痛模型的建立与实验观察 [J]. *北京医科大学学报*, 1999, 3:3-5.



- [17] Li HP, Su W, Shu Y, *et al.* Electroacupuncture decreases netrin-1-induced myelinated afferent fiber sprouting and neuropathic pain through μ -opioid receptors[J]. *J Pain Res*, 2019, 12:1259-1268.
- [18] Gao YH, Wang JY, Tan LH, *et al.* High mobility group Box 1/CD 24 receptor/beta-EP signaling in "Zusanli" (ST 36) region contributes to electroacupuncture analgesia in rats with neuropathic pain[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2018, 43:537-542.
- [19] Maeda Y, Kim H, Kettner N, *et al.* Rewiring the primary somatosensory cortex in carpal tunnel syndrome with acupuncture[J]. *Brain*, 2017, 140:914-927.
- [20] Chen W, Yang J, Shi J, *et al.* Effects of electroacupuncture on the pain threshold and the NMDA R1 mRNA in DRG on neuropathic pain rats[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2003, 23:108-111.
- [21] Jiang YL, Yin XH, Shen YF, *et al.* Low frequency electroacupuncture alleviated spinal nerve ligation induced mechanical allodynia by inhibiting TRPV1 upregulation in ipsilateral undamaged dorsal root ganglia in rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:170910.
- [22] Tu WZ, Cheng RD, Cheng B, *et al.* Analgesic effect of electroacupuncture on chronic neuropathic pain mediated by P2X3 receptors in rat dorsal root ganglion neurons[J]. *Neurochem Int*, 2012, 60:379-386.
- [23] 王英, 江茜, 黄诚. 2 Hz 电针对 SNI 诱导神经病理性疼痛大鼠背根神经节 IRF8 的作用 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(6):409-415.
- [24] Han P, Liu S, Zhang M, *et al.* Inhibition of spinal interleukin-33/ST2 signaling and downstream ERK and JNK pathways in electroacupuncture analgesia in formalin mice[J]. *Plos One*, 2015, 10:e0129576.
- [25] Cidral-Filho FJ, Da SM, More AO, *et al.* Manual acupuncture inhibits mechanical hypersensitivity induced by spinal nerve ligation in rats[J]. *Neuroscience*, 2011, 193: 370-376.
- [26] Feng XM, Chen SP, Wang JY, *et al.* Effect of electroacupuncture intervention on expression of pain sensory and affection processing related corticotropin-releasing factor receptor mRNA, etc. in the amygdala in neuropathic pain and negative affection rats[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2014, 39: 448-455.
- [27] Gao YH, Li CW, Wang JY, *et al.* Activation of hippocampal MEK1 contributes to the cumulative antinociceptive effect of electroacupuncture in neuropathic pain rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16:517.
- [28] Zeng J, Cui L Y, Feng Y, *et al.* Electroacupuncture relieves neuropathic pain via upregulation of glutamate transporters in the spinal cord of rats[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 620:38-42.
- [29] Wang C, Xie W J, Liu M, *et al.* Effect of electroacupuncture intervention on spinal AMPA-receptor expression in rats with neuropathic pain[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2014, 39:382-386.
- [30] Chen XM, Xu J, Song JG, *et al.* Electroacupuncture inhibits excessive interferon-gamma evoked up-regulation of P2X4 receptor in spinal microglia in a CCI rat model for neuropathic pain[J]. *Br J Anaesth*, 2015, 114: 150-157.
- [31] Zhang Y, Li A, Lao L, *et al.* Rostral ventromedial medulla mu, but not kappa, opioid receptors are involved in electroacupuncture anti-hyperalgesia in an inflammatory pain rat model[J]. *Brain Res*, 2011, 1395:38-45.
- [32] Huang CP, Lin YW, Lee DY, *et al.* Electroacupuncture relieves CCI-induced neuropathic pain involving excitatory and inhibitory neurotransmitters[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 6784735.
- [33] Wang JY, Gao YH, Qiao LN, *et al.* Repeated electroacupuncture treatment attenuated hyperalgesia through suppression of spinal glial activation in chronic neuropathic pain rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18: 74.
- [34] Zhang M, Dai Q, Liang D, *et al.* Involvement of adenosine A1 receptor in electroacupuncture-mediated inhibition of astrocyte activation during neuropathic pain[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018, 76:736-742.
- [35] Tu WZ, Li SS, Jiang X, *et al.* Effect of electroacupuncture on the BDNF-TrkB pathway in the spinal cord of CCI rats[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41:3307-3315.
- [36] Yan LP, Qian C X, Ma C, *et al.* Effect of electroacupuncture of "Weizhong" (BL 40) and "Huantiao" (GB 30) on cAMP-PKA-CREB signaling of spinal cord in rats with neuropathic pain[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2018, 43:788-792.
- [37] Wu XT, Liang W, Yan LP, *et al.* Effect of electroacupuncture on intracellular calcium ion concentration and expression of calcium/calmodulin dependent protein kinase in lumbar spinal cord in rats with neuropathic pain[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2017, 42:496-501.
- [38] Ju Z, Cui H, Guo X, *et al.* Molecular mechanisms underlying the effects of acupuncture on neuropathic pain[J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8:2350-2359.
- [39] Shen Z, Shao XM, Fang F, *et al.* Effect of mild and strong manual acupuncture stimulation of "Huantiao" (GB 30) on mechanical pain thresholds and extracellular signal-regulated kinase protein expression in spinal dorsal horns in rats with neuropathic mirror-image pain[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2014, 39:106-111.
- [40] 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[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2009, 34:324-328.