

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.10.010

降钙素基因相关肽与疼痛相关研究进展*

龙灿海 王静霞 周小翠 郭晓冬[△]

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肿瘤二科, 上海 200080)

摘要: 疼痛作为大多数疾病常见的并发症之一, 其调节机制涉及多种生物分子。降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 广泛分布于人体外周和中枢神经系统伤害性通路中, 其受体也在疼痛通路中表达。CGRP 及其受体通过激活谷氨酸受体和第二信使系统参与中枢敏化, 且 CGRP 本身作为促炎神经肽, 还与其他炎症介质相互作用参与外周神经系统敏化, 进而传递伤害性疼痛信息。目前较多研究表明 CGRP 参与疼痛发生, 而阻断 CGRP 受体及抑制 CGRP 表达与疼痛缓解存在一定联系, 本文将综述 CGRP 通过参与神经系统敏化诱导疼痛发生的相关机制及抑制其表达后对疼痛缓解的影响, 为今后寻找新的疼痛靶向治疗方法提供新的思路。

关键词 降钙素基因相关肽; 疼痛; 敏化

降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 是 1982 年发现的由 37 个氨基酸组成的多功能神经肽, 广泛存在于人体各系统中, 主要存在于背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 和三叉神经 (trigeminal ganglion, TG) 的 C 和 A δ 感觉纤维中, 约有 65%~80% 的 DRG 神经元表达 CGRP, 多属于中小型神经元。CGRP 主要定位于初级传入神经末端, 在二级神经元胞体中几乎没有 CGRP 的存在, 背根神经节神经元是脊髓 CGRP 的唯一来源。CGRP 分为两种形式, 即 α -CGRP 和 β -CGRP, CGRP 受体复合物由三种独立的蛋白质组成: G 蛋白偶联受体 (G-protein coupled receptor, GPCR)、降钙素受体样受体 (calcitonin receptor-like receptor, CLR) 和一种具有配体结合特异性的辅助蛋白受体活化修饰蛋白 1 (receptor activity modifying protein, RAMP1)。经典的 CGRP 受体拮抗剂是含有残基 8-37 的 C 末端片段, 它结合但不激活受体。

2020 年国际疼痛学会 (The International Association for the Study of Pain, IASP) 将疼痛定义更新为是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验, 或与此相似的经历^[1]。疼痛是个重大的公众健康问题, 目前关于疼痛的管理和治疗仍未达到理想效果^[2]。由于疼痛的病理和机制具有多样性和复杂性, 尽管目前疼痛治疗方式多种多样, 其中包括中医疗法、认知疗法、药理、介入和手术等, 但依然面临不良反应多、疗效欠佳等诸多挑战。了解疼痛的细胞和分子机制对于疼痛的预

防和治疗至关重要, 针对这些细胞和分子机制靶向治疗很可能是发展有效的疼痛疗法的关键。随着人们对 CGRP 受体结构及功能日益深入的了解, CGRP 在参与疼痛方面的作用正在逐渐受到重视, 抗 CGRP 通路的单克隆抗体作为一种新的治疗和预防偏头痛靶向方法, 在机制上具有特异性, 是一种很有希望的新治疗策略^[3]。然而某种程度上 CGRP 在传递和调节伤害性感受信号方面的作用以及发挥对它的拮抗作用能否应用于治疗慢性疼痛方面尚未明确。鉴于此, 本文对相关文献和临床研究进行总结, 分析 CGRP 参与疼痛发生的可能机制, 为后续学者深入了解 CGRP 与疼痛之间的关系提供基础, 也将有助于为发展新的、更有效和更安全的镇痛治疗提供方向。

一、CGRP 参与疼痛发生

广义上, 疼痛可分为炎性疼痛 (疼痛来自于受损组织的化学或自然刺激如手术、骨性关节炎与创伤) 和神经性疼痛 (由感觉神经的直接损伤或疾病如糖尿病或带状疱疹引起)。目前研究表明炎性疼痛与神经性疼痛状态下 CGRP 含量增加, 且 CGRP 水平的上调有助于痛觉的增强。

有研究表明骨关节病引起的慢性膝关节疼痛病人血清和滑膜液中 CGRP 水平升高, 且血清 CGRP 水平与疼痛强度呈正相关^[4]。相关研究分析表明盆腔充血综合征病人 CGRP 水平与静脉性盆腔疼痛水平呈强相关^[5]。而对于神经性疼痛, 郇丽琴等^[6]发现原发性三叉神经痛病人经三叉神经节射频热凝术

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81704042)

[△] 通讯作者 郭晓冬 gxd_1996@hotmail.com

治疗后,其颈外静脉血中 CGRP 的含量较术前减少,提示 CGRP 可能参与了三叉神经痛疼痛发作过程。此外有研究通过结扎大鼠的坐骨神经,发现其 L₄-L₆ 背根节 CGRP 含量明显升高,且出现明显的痛觉过敏和异常性疼痛^[7],同样另一项研究表明曲马多可通过减少 DRG 中 CGRP 表达来降低坐骨神经结扎大鼠机械痛敏程度^[8]。以上研究表明 CGRP 在各种类型疼痛过程中有所参加,且部分研究结果显示了疼痛强度与 CGRP 水平含量呈正相关性。

二、CGRP 通过神经系统敏化参与疼痛

采用真皮微透析技术将 CGRP 应用于人类前臂皮肤后未出现任何轴突反射性红斑或瘙痒疼痛症状^[9],这表明 CGRP 可能不直接介导疼痛而是通过敏化等其他途径参与疼痛发生。 α -CGRP 基因敲除小鼠在热刺激下表现出较低的疼痛敏感性^[10],且 CGRP 受体拮抗剂能有效对抗硝酸甘油引起的痛觉过敏^[11],表明 CGRP 参与痛觉过敏。痛觉过敏常见于周围神经或组织损伤后,由于初级传入纤维释放的各种神经递质如 P 物质 (substance P, SP)、CGRP 及兴奋性氨基酸等激活伤害性感受器,使高阈值伤害性感受器转化为低阈值伤害性感受器,致使 DRG 神经元高度兴奋(敏化),从而产生痛觉过敏。目前研究表明 CGRP 主要通过中枢神经系统及外周神经系统敏化来参与痛觉过敏,从而诱导疼痛产生。

1. CGRP 参与中枢神经系统敏化

CGRP 可通过促进大鼠脊髓背角神经元内源性谷氨酸兴奋性神经递质的释放来增强背角神经元突触连接,如 Hansen 等^[12]在癌性骨痛模型中观察到细胞外 CGRP 水平的增加可促进谷氨酸驱动神经元伤害性信号传递。CGRP 通过激活脊髓神经末端 CGRP 受体,促进谷氨酸 AMPA 受体激活,而后产生兴奋性突触后电流,随着电流的叠加最终将激发动作电位,使突触后膜去极化,激活静止的 NMDA 受体,促使谷氨酸与 NMDA 受体结合,并增加钙离子内流,从而使神经元持续兴奋。

CGRP 释放增加可进一步激活下游信号通路以及第二信使系统,加强伤害性感受器和背角疼痛传递神经元之间的突触连接,增加伤害性神经元的兴奋性,导致痛觉过敏发生。有研究结果显示上段脊髓 CGRP 含量的升高可促使 TG 中初级伤害性神经元的敏化,其机制与中枢激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 和磷酸化细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 在神经节中的表达上升有关^[13],Sun 等^[14]在大鼠鞘内注射 CGRP

后发现缩足阈值降低,证实鞘内注射 CGRP 可致大鼠机械性痛敏,而 CGRP1 受体拮抗剂 CGRP8-37、PKA 抑制剂及蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 抑制剂均能显著减轻 CGRP 引起的痛敏反应,提示脊髓背角 CGRP 通过作用于 CGRP1 受体以及介导 PKA 和 PKC 第二信使通路而产生痛觉过敏。同样有研究通过给予大鼠静脉注射 CGRP 发现 TG 瞬时受体电位香草酸-1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)、CGRP、磷酸化 PKC 和磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 水平均显著升高,且大鼠 TG 内 TRPV1 和 CGRP 免疫阳性神经元数目明显增加,并伴有 TRPV1 和 CGRP 神经元的共存,提示 CGRP 可能通过诱导 TRPV1 和 CGRP 水平升高来激活 TG 中枢神经元,从而参与 TG 伤害性感受系统敏化^[15]。CGRP 不仅传递和调节脊髓疼痛相关信息,也帮助传递杏仁核伤害性信息,如研究发现 CGRP 通过依赖 PKA 和 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体的突触后易化增加小鼠臂旁-中央杏仁核突触的兴奋性突触后电流,从而导致疼痛发生^[16]。

脊髓背角广动力域 (wide dynamic range, WDR) 神经元是脊髓背角中负责传递痛觉信息的二级神经元,已有研究表明 CGRP 还可通过 CGRP 受体作用于大鼠 WDR 神经元使其敏化,产生机械性痛敏^[17]。

胶质细胞,特别是小胶质细胞和星形胶质细胞,有助于损伤环境中中枢敏化发生,CGRP 还可激活胶质细胞 CGRP 受体,并与 PKA 结合,随后激活细胞内第二信使 cAMP 水平升高并参与建立和维持中枢敏化^[18]。有研究显示 CGRP 能激活星形胶质细胞 CGRP 受体,促使其三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 和 cAMP 释放,进而激活小胶质 p2 型嘌呤能受体 (P2X7R 和 P2X3R),促使癌性骨痛发生^[11]。另外有研究表明,颞下颌关节紊乱发生与关节内 CGRP 水平升高有关,CGRP 可引起三叉神经细胞和胶质细胞中 p38、ERK 及 P2X3 的表达,从而促进中枢敏化持续存在^[19]。

综上所述,以上研究揭示了 CGRP 参与中枢敏化可能涉及的相关机制,即主要通过激活谷氨酸受体和第二信使系统来加强脊髓及杏仁核等中枢神经元突触传递,同时 CGRP 通过激活胶质细胞 p2 型嘌呤能受体来促进中枢敏化持续化。通过总结 CGRP 参与中枢神经系统敏化诱导疼痛发生的可能途径,并制作了疼痛发生相关机制模拟图(见图 1)。

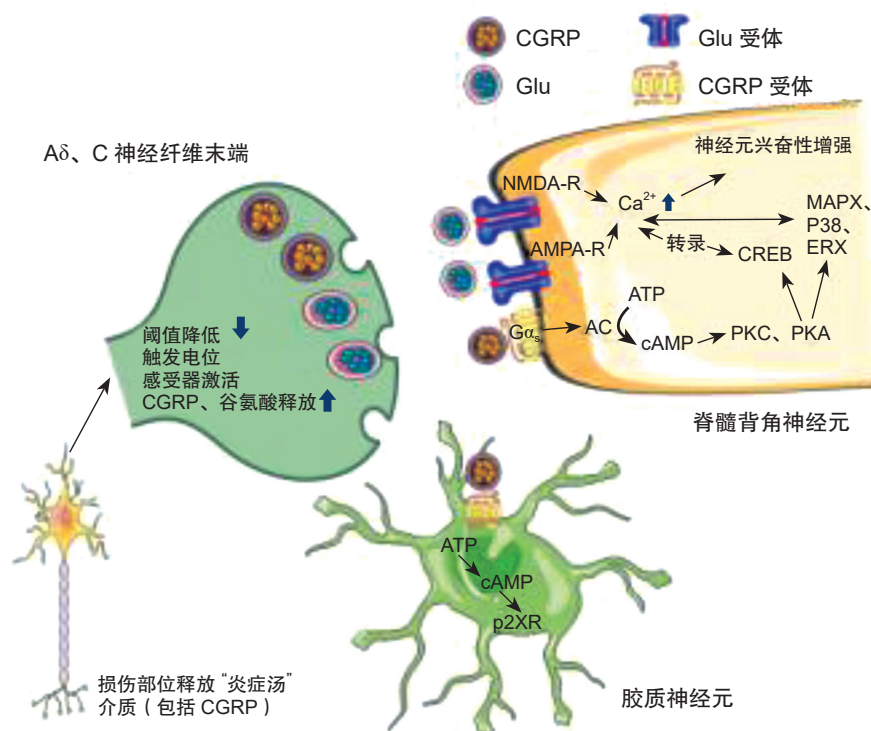


图1 CGRP参与疼痛发生相关机制

2. CGRP参与外周神经系统敏化

外周敏化包括周围感觉神经元对刺激阈值的降低、反应的增强以及感受野的扩大。外周敏化通常是由神经纤维化学环境的炎症相关变化引起的，周围组织或神经的损伤导致局部释放促炎介质并产生酸性条件，这些物质可以降低周围伤害性感受器动作电位的激活阈值，从而激活伤害性感受器。目前研究表明外周敏化是由CGRP本身促炎作用及与其他促炎介质相互作用启动和维持的。

(1) CGRP通过促进神经源性炎症参与外周敏化

CGRP本身作为“炎症汤”(inflammatory soup)中的成员之一，可通过增加血流量、招募免疫细胞和激活感觉神经元等来促进神经源性炎症产生，进而敏化外周伤害性感受器^[20]。有研究^[21]发现实验性膝关节骨性关节炎大鼠模型中CGRP及其受体在关节传入神经中表达上调，且膝关节局部给予CGRP可增加关节传入神经的机械敏感性，模仿关节炎中的外周敏化作用，而CGRP 8-37可通过阻断CGRP通路来减少骨性关节炎中膝关节的机械敏感性和疼痛行为，提示CGRP可通过促进神经源性炎症发挥外周敏化作用。

(2) CGRP与其他炎症介质相互作用参与外周敏化

中枢末端梢释放的P物质与痛觉传递有关，CGRP与DRG神经元中的P物质很大程度上共域

化，且CGRP能够通过竞争同一内肽酶的降解来增强其生物活性^[22]。组胺和CGRP不仅通过血管舒张作用参与偏头痛和其他原发性头痛发生，且两者可相互刺激释放协同作用于炎症性疼痛的痛觉感受器，应用CGRP 8-37可预防组胺引起的痛觉过敏^[23]。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)可诱导DRG神经元CGRP水平上调，Liu等^[24]在慢性胰腺炎大鼠模型中进行持续鞘内灌注CGRP拮抗剂 α -CGRP8-37后发现大鼠疼痛反应明显有所减轻，且经NGF抗体治疗的大鼠，其胸椎DRG中表达CGRP的特异性神经元数量明显减少，表明NGF能促进CGRP在感觉神经元中的上调，使之介导慢性胰腺炎的胰腺痛觉过敏。近期一项研究中表明音猬因子信号通路的激活可促使NGF表达增加，继而通过调节CGRP来促进胰腺癌痛发生^[25]。前列腺素E2 (prostaglandin E2, PGE2)是一种疼痛和促炎介质，Ma等^[26]认为PGE2通过直接兴奋伤害性初级感觉神经元并间接促进P物质和CGRP释放从而引发疼痛，并在感觉神经节外植体的离体培养测试中验证了PGE2参与伤害性感受器中SP和CGRP的合成，提示促进伤害性感受器中CGRP等疼痛相关肽的合成是发挥其致痛的一种新机制。以上研究表明CGRP能与其他炎症介质相互促进来进一步诱导外周敏化，从而共同发挥其致痛作用。

三、拮抗 CGRP 受体和抑制 CGRP 表达有助疼痛缓解

目前研究已表明 CGRP 及其受体参与疼痛发生, 基于此近年较多学者通过研究来观察拮抗 CGRP 受体能否降低 DRG 感觉神经元支配的组织伤害性反应, 如 Hansen 等^[12]发现鞘内注射 CGRP 拮抗剂可减轻与骨癌同侧的后足牵涉性疼痛, 其机制涉及通过拮抗脊髓内的 CGRP 受体来抑制 CGRP 引起的神经元伤害性信号传导。另外, 已有较多临床研究证实抗降钙素基因相关肽及其受体单克隆抗体可通过选择性结合 CGRP 受体来作为一种预防发作性偏头痛的有效安全方法, 其机制与阻断 CGRP 诱导的 cAMP 积累, 抑制 CGRP 受体的内化有关^[27]。由此可见拮抗 CGRP 受体可能有助于缓解疼痛。

同时, CGRP 作为促炎神经肽, 抑制其表达可有助于缓解疼痛, 如脉冲射频治疗长时间缓解神经病理性疼痛的机制与其可下调 DRG 中 CGRP 表达有关^[28]。针刺疗法在缓解疼痛方面有其优势, 有研究表明其机制可能与减少 CGRP 含量有关, 研究发现针刺治疗较药物治疗更能降低慢性偏头痛病人血浆 CGRP, 减轻慢性偏头痛病人的疼痛症状^[29]。围刺配合穴位注射甲钴胺可抑制局部 CGRP 表达来有效减少刺激性痛觉传递, 从而达到缓解急性带状疱疹神经痛的目的^[30]。Qiao 等^[31]发现对扶突/合谷-内关穴位施以电针刺激可增加切口颈部疼痛大鼠的热痛阈值, 并认为这可能与此过程中伤害感受介质 CGRP 的下调有关。以上这些发现提示部分镇痛疗法与拮抗 CGRP 受体和抑制 CGRP 表达有关, 其中包括中医针刺疗法, 可为今后针刺镇痛机制研究提供新的方向与思路。

四、小结与展望

从已有研究来看, CGRP 可能通过兴奋中枢神经元致使中枢敏化以及通过促炎引起外周敏化来诱导疼痛产生, 然而其参与伤害性感觉传递的确切机制和参与程度目前尚不完全清楚。且尽管较多研究展示抑制其表达及拮抗其受体能缓解疼痛, 仍有一小部分研究未观察到 CGRP 与疼痛的关系。在一项研究中发现手部术后神经损伤引起的慢性疼痛病人和无疼痛病人之间未存在 CGRP 表达差异^[32]。因此, 未来需要更多方法进一步探究 CGRP 参与疼痛的确切机制。现研究中已证实 CGRP 拮抗剂和抗体在治疗偏头痛过程中的有效性和安全性, 这为非头痛疼痛情况下进行更多的临床试验铺平道路。在将来的研究中, 需密切与临床实际相联系, 通过新的技术, 从不同分子靶点和不同途径来对 CGRP 在介导疼痛

方面的机制进行更深入的探讨, 并针对 CGRP 及其受体开发新型镇痛药物和疗法。

周围组织或神经损伤后, 局部释放“炎症汤”介质(其中包括 CGRP), 导致外周感受器激活阈值降低并触发动作电位, 增加初级传入神经 C 和 A δ 纤维终端末梢 CGRP 及 Glu 释放。Glu 释放增加可促进脊髓背角神经元谷氨酸 AMPA 受体与 NMDA 受体激活, 使钙离子内流增加, 同时 CGRP 释放增加可作用于脊髓背角神经元 CGRP 受体, 激活 G 蛋白偶联受体信号通路, 即 AC 促使 ATP 转化为 cAMP, 继而促使 PKC 及 PKA 激活, 并使下游转录因子 CREB 磷酸化及 MAPK 信号转导通路激活, 最终共同导致神经元兴奋性增强; 此外 CGRP 还能以旁分泌的方式作用于胶质神经元, 在促使 cAMP 释放后激活小胶质 p2X 嘌呤受体, 增强其兴奋性, 帮助维持中枢敏化。

参 考 文 献

- [1] 宋学军, 樊碧发, 万有, 等. 国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(9): 641-644.
- [2] Takai Y, Yamamoto-Mitani N, Abe Y, *et al.* Literature review of pain management for people with chronic pain[J]. *Jpn J Nurs Sci*, 2015, 12(3):167-183.
- [3] 程建国. 美国疼痛医学: 前沿、挑战和机遇 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(8):568-570.
- [4] Dong T, Chang H, Zhang F, *et al.* Calcitonin gene-related peptide can be selected as a predictive biomarker on progression and prognosis of knee osteoarthritis[J]. *Int Orthop*, 2015, 39(6):1237-1243.
- [5] Gavrilov S, Vasilieva G, Vasiliev I, *et al.* Calcitonin gene-related peptide and substance P as predictors of venous pelvic pain[J]. *Acta Naturae*, 2019, 11(4):88-92.
- [6] 邵丽琴, 杜玉敏, 郝露露, 等. 降钙素基因相关肽和 P 物质在原发性三叉神经痛发作过程中的作用 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(10):744-748.
- [7] Ren H, Jin H, Jia Z, *et al.* Pulsed radiofrequency applied to the sciatic nerve improves neuropathic pain by down-regulating the expression of calcitonin gene-related peptide in the dorsal root ganglion[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(2):153-160.
- [8] 张挺杰, 倪家骧, 张春雷, 等. 曲马多对 CCI 大鼠 DRG 细胞 SP, CGRP 表达及胃液 PH 值和胃黏膜的影响 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2008, 14(5):285-289.
- [9] Weidner C, Klede M, Rukwied R, *et al.* Acute effects of substance P and calcitonin gene-related peptide in human skin-a microdialysis study[J]. *J Invest Dermatol*, 2000, 115(6):1015-1020.

- [10] Ishida K, Kawamata T, Tanaka S, *et al.* Calcitonin gene-related peptide is involved in inflammatory pain but not in postoperative pain[J]. *Anesthesiology*, 2014, 121(5):1068-1079.
- [11] Greco R, Mangione A, Siani F, *et al.* Effects of CGRP receptor antagonism in nitroglycerin-induced hyperalgesia[J]. *Cephalalgia*, 2013, 34(8):594-604.
- [12] Hansen R, Vacca V, Pitcher T, *et al.* Role of extracellular calcitonin gene-related peptide in spinal cord mechanisms of cancer-induced bone pain[J]. *Pain*, 2016, 157(3):666-676.
- [13] Cornelison L, Hawkins J, Durham P. Elevated levels of calcitonin gene-related peptide in upper spinal cord promotes sensitization of primary trigeminal nociceptive neurons[J]. *Neuroscience*, 2016, 339:491-501.
- [14] Sun RQ, Tu YJ, Lawand NB, *et al.* Calcitonin gene-related peptide receptor activation produces PKA-and PKC-dependent mechanical hyperalgesia and central sensitization[J]. *J Neurophysiol*, 2004, 92(5):2859-2866.
- [15] Chatchaisak D, Srikiatkachorn A, Maneesri-le Grand S, *et al.* The role of calcitonin gene-related peptide on the increase in transient receptor potential vanilloid-1 levels in trigeminal ganglion and trigeminal nucleus caudalis activation of rat[J]. *J Chem Neuroanat*, 2013, 47:50-56.
- [16] Okutsu Y, Takahashi Y, Nagase M, *et al.* Potentiation of NMDA receptor-mediated synaptic transmission at the parabrachial-central amygdala synapses by CGRP in mice[J]. *Mol Pain*, 2017, 13:1744806917709201.
- [17] Leem J W, Gwak Y S, Lee E H, *et al.* Effects of iontophoretically applied substance P, calcitonin gene-related peptide on excitability of dorsal horn neurones in rats[J]. *Yonsei Med J*, 2001, 42(1):74-83.
- [18] Lennerz J, Rühle V, Ceppa E, *et al.* Calcitonin receptor-like receptor (CLR), receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1), and calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactivity in the rat trigeminovascular system: Differences between peripheral and central CGRP receptor distribution[J]. *J Comp Neurol*, 2008, 507(3):1277-1299.
- [19] Lin Q, Wu J, Willis W. Effects of protein kinase a activation on the responses of primate spinothalamic tract neurons to mechanical stimuli[J]. *J Neurophysiol*, 2002, 88(1):214-221.
- [20] Schou W, Ashina S, Amin F, *et al.* Calcitonin gene-related peptide and pain: A systematic review[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1):34.
- [21] Walsh D, Mapp P, Kelly S. Calcitonin gene-related peptide in the joint: Contributions to pain and inflammation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(5):965-978.
- [22] Le Grevès P, Nyberg F, Hökfelt T, *et al.* Calcitonin gene-related peptide is metabolized by an endopeptidase hydrolyzing substance P[J]. *Regul Peptides*, 1989, 25(3):277-286.
- [23] Mobarakeh J, Torkaman-Boutorabi A, Rahimi A, *et al.* Interaction of histamine and calcitonin gene-related peptide in the formalin induced pain perception in rats[J]. *Biomed Res*, 2011, 32(3):195-201.
- [24] Liu L, Shenoy M, Pasricha P. Substance P and calcitonin gene related peptide mediate pain in chronic pancreatitis and their expression is driven by nerve growth factor[J]. *J Pancreas*, 2011, 12(4):389-394.
- [25] Han L, Jiang J, Xue M, *et al.* Sonic hedgehog signaling pathway promotes pancreatic cancer pain via nerve growth factor[J]. *Region Anesth Pain Med*, 2020, 45(2):137-144.
- [26] Ma W. Chronic prostaglandin E2 treatment induces the synthesis of the pain-related peptide substance P and calcitonin gene-related peptide in cultured sensory ganglion explants[J]. *J Neurochem*, 2010, 115(2):363-372.
- [27] Deng H, Li G, Nie H, *et al.* Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine-an updated systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1):57.
- [28] 付淼, 任浩, 罗芳. 脉冲射频对坐骨神经慢性压迫大鼠降钙素基因相关肽表达的远期影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(5):526-529.
- [29] 于明, 周倩文, 徐宇浩, 等. 针刺对慢性偏头痛患者血浆 CGRP, β -EP 和 5-HT 的影响[J]. *江苏医药*, 2017, 43(10):40-43.
- [30] 许纲, 周朝生, 唐维桢, 等. 围刺配合穴位注射甲钴胺对急性带状疱疹性神经痛的治疗作用[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(2):104-110.
- [31] Qiao LN, Liu JL, Tan LH, *et al.* Effect of electroacupuncture on thermal pain threshold and expression of calcitonin-gene related peptide, substance P and γ -aminobutyric acid in the cervical dorsal root ganglion of rats with incisional neck pain[J]. *Acupunct Med*, 2017, 35(4):276-283.
- [32] Kalliomäki M, Kieseritzky J, Schmidt R, *et al.* Structural and functional differences between neuropathy with and without pain[J]. *Exp Neurol*, 2011, 231(2):199-206.