

针灸疗效、机制与转化研究专栏

DOI:10.16305/j.1007-1334.2025.2306007

电针对神经病理性疼痛大鼠痛阈值及脊髓小胶质细胞 M1/M2 活化状态的影响

汪静,殷智宇,郭君,周亚兰,唐炜

上海中医药大学附属曙光医院麻醉科(上海 200021)

【摘要】 目的 观察电针对脊神经根结扎(SNL)大鼠的痛阈值和脊髓小胶质细胞 M1/M2 活化状态的影响,探讨电针参与慢性疼痛调控的可能机制。方法 成年雄性 SD 大鼠随机分为 4 组:假手术(Sham)组、SNL 组、SNL+电针(SNL+EA)组和 SNL+假电针(SNL+Non-EA)组,每组 8 只。除 Sham 组外其余组均通过 L5 脊神经根结扎建立 SNL 大鼠模型,Sham 组大鼠仅暴露左侧 L5 脊神经根,不进行结扎。SNL+EA 组术后次日开始电针刺激,选取双侧“环跳穴”(GB30)、“足三里穴”(ST36),每天 1 次,每次 30 min,强度 2 mA,频率 2 Hz,持续 14 d。SNL+Non-EA 组于穴位右侧旁开 0.5 cm 处行电针干预,操作、电针参数及疗程同 SNL+EA 组。术后第 1、3、7、10、14 天测试大鼠机械缩足阈值(PWMT)和热缩足反射潜伏期(PWL);术后第 14 天取大鼠脊髓腰膨大,采用 Western blot 法检测 CD86、CD206 的表达量,酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和 IL-10 的表达。结果 与 Sham 组相比,SNL 组大鼠术后第 1、3、7、10、14 天 PWMT、PWL 均降低($P<0.05$);SNL+EA 组较 SNL 组,大鼠 PWMT 和 PWL 在术后第 3、7、10、14 天明显回升($P<0.05$)。SNL 组的小胶质细胞 M1 型、M2 型标记物 CD86、CD206 较 Sham 组表达明显增多($P<0.05$);而 SNL+EA 组较 SNL 组,CD86 的表达降低,CD206 表达升高($P<0.05$)。SNL+EA 组大鼠脊髓 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达较 SNL 组减少,而 IL-10 表达增多($P<0.05$)。结论 电针可有效缓解 SNL 大鼠的痛觉过敏,其机制可能与调控脊髓小胶质细胞活化状态及脊髓炎症因子的表达有关。

【关键词】 神经病理性疼痛;电针;镇痛;小胶质细胞;大鼠模型;中医药疗法

Effect of electroacupuncture on pain threshold and activation of spinal microglia M1/M2 in rats with neuropathic pain

WANG Jing, YIN Zhiyu, GUO Jun, ZHOU Yalan, TANG Wei

Department of Anesthesiology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

Abstract: Objective To observe the effect of electroacupuncture (EA) on the pain threshold and the activation of spinal microglia M1/M2 in rats with spinal nerve ligation (SNL), so as to explore the possible mechanism of EA in the regulation of chronic pain. **Methods** Adult male SD rats were randomly divided into four groups: Sham, SNL, SNL+EA and SNL+Non-EA. The SNL model was established by L5 spinal nerve ligation in all groups except the Sham group, and only the left L5 spinal nerve root was exposed in the Sham group. In the SNL+EA group, EA was applied to bilateral Huantiao (GB30) and Zusanli (ST36) from the next day after SNL, 30 min each time, 2 mA in intensity and 2 Hz in frequency, once a day for 14 days. In the SNL+Non-EA group, EA was applied 0.5 cm lateral to the right side of the acupoints. The operation, EA parameters and course of treatment were the same as in the SNL+EA group. Paw withdrawal mechanical threshold (PWMT) and paw withdrawal latency (PWL) were measured on the 1, 3, 7, 10 and 14 days after operation. On the 14 days after operation, the lumbar enlargement of the spinal cord was harvested for the determination of the expression of CD86 and CD206 by Western blot, and the expression of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β ,

IL-6 and IL-10 was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with the Sham group, PWMT and PWL in the SNL group were significantly decreased ($P<0.05$) on the 1, 3, 7, 10, 14 days after SNL; PWMT and PWL in the SNL+EA group were significantly higher than those in the SNL group on the 3, 7, 10 and 14 days after operation ($P<0.05$). The expressions of M1 and M2 markers CD86 and CD206 in microglia were significantly increased in the SNL group compared with the Sham group ($P<0.05$);

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81904283);上海中医药大学预算内(自然科学类)项目(2021LK082)

[作者简介] 汪静,女,硕士,主治医师,主要从事麻醉与镇痛研究工作

[通信作者] 唐炜,主任医师,硕士研究生导师;

E-mail:976711152@qq.com

Compared with the SNL group, the expression of CD86 was decreased and CD206 was increased in the SNL+EA group ($P<0.05$). The expression of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in spinal cord of SNL+EA group was lower than that of the SNL group, while the expression of IL-10 was higher than that of the SNL group ($P<0.05$). **Conclusion** EA can effectively alleviate hyperalgesia in SNL rats, and its mechanism may be related to regulating the activation of spinal microglia and the expression of inflammatory factors in the spinal cord.

Keywords: neuropathic pain; electroacupuncture; analgesia; microglia; rat model; traditional Chinese medicine therapy

神经病理性疼痛(neuropathic pain)是神经系统受到损害或疾病导致的功能障碍引起的疼痛^[1],其发病率较高,疼痛持续时间长,对患者的生活质量造成严重影响^[2]。外周神经损伤或受到刺激后,中枢神经系统的小胶质细胞激活,发挥吞噬和调控炎症反应的作用^[3]。激活的小胶质细胞有经典 M1 和替代 M2 两种表型,M1 型小胶质细胞可分泌大量炎症因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 等,从而介导炎症反应的发生发展,而 M2 型小胶质细胞激活后分泌抗炎因子,在机体炎症修复神经保护等方面发挥重要作用^[4-6]。因此有效调控小胶质细胞活化,抑制 M1 型、促进 M2 型小胶质细胞激活,可能治疗神经病理性疼痛有重要作用。

研究^[7-8]表明,电针(electroacupuncture)能有效缓解神经病理性疼痛,其能抑制炎症因子的表达,减轻小胶质细胞活化从而减轻疼痛^[9-10]。本实验旨在探究电针是否对小胶质细胞 M1/M2 细胞活化产生影响,为治疗神经病理性疼痛提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 成年雄性 SD 大鼠 32 只,体质量 200~250 g,购自广东维通利华实验动物技术有限公司。动物生产许可证号:SCXK(粤)2022-0063。动物使用许可证号:SYXK(沪)2020-0009。在动物房清洁标准笼内饲养大鼠,环境温度 20 °C ~ 22 °C,湿度 50% ~ 60%,12 h 交替照明,自由进食和饮水。本研究经上海中医药大学附属曙光医院医学伦理委员会批准(伦理批准号:201801080001)。

1.1.2 试剂 CD86 一抗、CD206 一抗、二辛可酸(BCA)蛋白检测试剂盒(批号分别为 ab220188、ab300621、ab102536),英国 Abcam 公司;TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(批号分别为 RAB0479、RAB0278、RAB0311、RAB0247),美国 Ebioscience 公司。

1.1.3 主要仪器 多功能酶标仪(型号:iMark),美国 Bio-Rad 公司;动态足底触觉仪、热辐射刺激仪(型号分别为 37450、35150),意大利 Ugo Basile 公司;韩式穴位神经刺激仪(型号:HANS-200E),南京济生医疗科技有

限公司。

1.2 分组与造模 SD 大鼠 32 只,随机分为 4 组,每组 8 只,分别为假手术(Sham)组、脊神经根结扎(SNL)组、脊神经根结扎+电针(SNL+EA)组和脊神经根结扎+假电针(SNL+Non-EA)组。造模前测定大鼠基础痛阈值。神经病理性疼痛 SNL 模型的建立是参照 Kim 等^[11]的方法,大鼠在腹腔麻醉后去除左侧腰 6 横突,左侧 L5 神经根暴露,用 4-0 丝线结扎暴露的 L5 神经根。SNL 组、SNL+EA 组和 SNL+Non-EA 组大鼠进行模型制备,而 Sham 组大鼠参照 SNL 组手术步骤,暴露但不结扎左侧 L5 神经根。造模后大鼠痛阈值降低,说明造模成功。

1.3 干预 大鼠造模术后次日开始电针刺激,SNL+EA 组取双侧“足三里穴”(ST36,位于腓骨小头前下 5 mm 处)、“环跳穴”(GB30,位于股骨大转子最高点和骶裂孔连线的中外 1/3 交界处),参照 Chen 等^[10,12]方法,采用一次性针灸针,穴位进针深约 7 mm,连接电针仪,强度 2 mA,频率 2 Hz,每次 30 min,每天 1 次,持续 14 d。SNL+Non-EA 组于“环跳穴”“足三里穴”右侧旁开 0.5 cm 处行电针干预^[13],操作、电针参数及疗程同 SNL+EA 组。

1.4 检测指标与方法

1.4.1 大鼠机械痛阈值测定 采用机械缩足阈值(PWMT)测定大鼠机械痛,大鼠适应环境 15~20 min,待其安静后,使用动态足底触觉仪测量大鼠足或后肢退缩时的压力值。重复测量 3 次,每次测试间隔 5 min 以上,3 次测量的平均值计为机械痛阈值 PWMT。

1.4.2 大鼠热痛阈值的测定 采用热缩足反射潜伏期(PWL)测定大鼠热痛阈值。将大鼠放置在热板上,测量大鼠后足从热刺激撤回的反应时间,重复测量 3 次,每次间隔 5 min 以上,取平均值为 PWL。

1.4.3 CD86、CD206 蛋白表达 采用 Western blot 法检测 CD86、CD206 蛋白表达。造模后第 14 天,戊巴比妥腹腔麻醉大鼠,继而用 0 °C 氯化钠溶液(9 g/L)灌注大鼠心脏,然后在冰上迅速取出脊髓腰膨大组织进行 Western blot 检测。将裂解液按比例加入脊髓腰膨大组织,匀浆后提取上清液,然后采用 BCA 法测定蛋白浓度并定量。继而通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳,转膜和封闭。一抗兔抗大鼠 CD86

(1:1 000)、CD206(1:1 000)及 4 °C 孵育过夜,二抗室温孵育 1 h,洗涤后显影曝光。

1.4.4 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 蛋白表达 采用 ELISA 法检测大鼠脊髓组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 蛋白表达。各组大鼠造模后第 14 天,取脊髓腰膨大组织加入含蛋白酶抑制剂的裂解液,匀浆离心取上清液。使用等比稀释法配制不同浓度的标准品。按 ELISA 试剂盒说明书操作,检测 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 的蛋白表达水平。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件包进行数据分析和统计处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,使用重复测量或

单因素的方差分析,进一步两两比较用 Bonferroni 法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对大鼠 PWMT 的影响 各组大鼠在 SNL 术前的 PWMT 基础值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。造模后第 1、3、7、10、14 天,与 Sham 组比较,SNL 组、SNL+EA 组及 SNL+Non-EA 组大鼠患侧后足 PWMT 降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 SNL 组比较,SNL+EA 组大鼠术后第 3、7、10、14 天 PWMT 升高,差异有统计学意义($P<0.05$);SNL+Non-EA 组与 SNL 组比较,PWMT 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠 PWMT 比较($n=8, \bar{x}\pm s, g$)

组别	造模前	术后第 1 天	术后第 3 天	术后第 7 天	术后第 10 天	术后第 14 天
Sham	14.32 \pm 1.35	14.38 \pm 1.02	14.56 \pm 1.15	14.18 \pm 0.98	14.65 \pm 1.48	14.72 \pm 1.21
SNL	14.35 \pm 1.06	5.66 \pm 1.55*	3.25 \pm 1.23*	2.91 \pm 0.65*	2.58 \pm 0.73*	2.72 \pm 0.91*
SNL+EA	14.68 \pm 1.21	6.78 \pm 0.65*	7.33 \pm 1.05*#	8.83 \pm 1.34*#	5.22 \pm 1.07*#	6.23 \pm 0.89*#
SNL+Non-EA	14.53 \pm 1.33	6.02 \pm 1.25*	3.38 \pm 1.09*	3.33 \pm 0.57*	2.69 \pm 1.16*	3.02 \pm 0.72*

注:Sham 为假手术组,SNL 为脊神经根结扎组,SNL+EA 为脊神经根结扎+电针组,SNL+Non-EA 为脊神经根结扎+假电针组,PWMT 为机械缩足阈值。与 Sham 组同期比较,* $P<0.05$;与 SNL 组同期比较,# $P<0.05$ 。

2.2 对大鼠 PWL 的影响 各组大鼠在 SNL 术前的 PWL 基础值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。造模后第 1、3、7、10、14 天,与 Sham 组比较,SNL 组、SNL+EA 组及 SNL+Non-EA 组大鼠患侧后足 PWL 降低,差异均有

统计学意义($P<0.05$)。与 SNL 组比较,SNL+EA 组术后第 3、7、10、14 天 PWL 升高,差异有统计学意义($P<0.05$);SNL+Non-EA 组与 SNL 组比较,PWL 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠 PWL 比较($n=8, \bar{x}\pm s, s$)

组别	造模前	术后第 1 天	术后第 3 天	术后第 7 天	术后第 10 天	术后第 14 天
Sham	11.89 \pm 1.08	11.76 \pm 1.34	11.98 \pm 1.07	11.48 \pm 1.31	11.65 \pm 1.72	11.92 \pm 1.39
SNL	11.95 \pm 1.35	5.34 \pm 1.23*	4.18 \pm 1.39*	3.76 \pm 1.22*	3.55 \pm 1.32*	3.72 \pm 1.46*
SNL+EA	11.75 \pm 0.99	6.30 \pm 1.72*	7.67 \pm 1.45*#	8.31 \pm 1.59*#	8.55 \pm 1.73*#	8.72 \pm 1.56*#
SNL+Non-EA	12.13 \pm 1.26	5.43 \pm 1.69*	5.08 \pm 1.11*	4.15 \pm 1.25*	3.79 \pm 1.63*	3.67 \pm 1.27*

注:Sham 为假手术组,SNL 为脊神经根结扎组,SNL+EA 为脊神经根结扎+电针组,SNL+Non-EA 为脊神经根结扎+假电针组,PWL 为热缩足反射潜伏期。与 Sham 组同期比较,* $P<0.05$;与 SNL 组同期比较,# $P<0.05$ 。

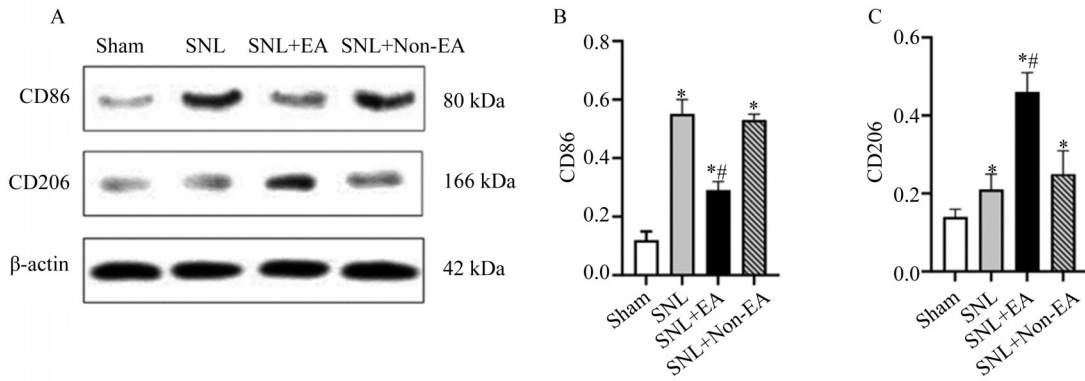
2.3 对大鼠脊髓 CD86、CD206 蛋白表达的影响 与 Sham 组比较,SNL 组、SNL+EA 组及 SNL+Non-EA 组 CD86 的表达均增多,差异有统计学意义($P<0.05$);SNL+EA 组 CD86 表达量较 SNL 组减少,差异有统计学意义($P<0.05$),而 SNL+Non-EA 组与 SNL 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与 Sham 组比较,SNL 组、SNL+EA 组及 SNL+Non-EA 组的 CD206 表达均增多,差异有统计学意义($P<0.05$);SNL+EA 组的 CD206 表达量较 SNL 组增多,差异有统计学意义($P<0.05$),而 SNL+Non-EA 组与 SNL 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1。

2.4 对大鼠炎症相关因子表达的影响 与 Sham 组比较,脊髓 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 表达在 SNL 组、SNL+EA 组及 SNL+Non-EA 组均增多,差异有统计学意义

($P<0.05$)。与 SNL 组比较,脊髓 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 在 SNL+EA 组表达均降低,而 IL-10 表达增多,差异均有统计学意义($P<0.05$);SNL+Non-EA 组与 SNL 组比较,各炎症相关因子表达差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

3 讨论

中医学认为,电针某些穴位可以缓解身体特定区域的疼痛,可以缓解多种类型疼痛^[14]。本研究选取的“环跳穴”位于臀大肌及梨状肌之下,是足太阳、足少阳的交会穴。坐骨神经干在其深部,电针“环跳穴”可治疗腰腿疼痛疾病^[10,13]。“足三里穴”是实验研究和临床上常用的治疗疼痛的穴位,其下为腓肠外侧皮神经^[15],诸多研究^[16-17]表明电针“环跳穴”或“足三里穴”可以提高痛阈值。



注:A为CD86、CD206蛋白表达条带图,B为CD86蛋白相对表达量图,C为CD206蛋白相对表达量图。Sham为假手术组,SNL为脊神经根结扎组,SNL+EA为脊神经根结扎+电针组,SNL+Non-EA为脊神经根结扎+假电针组, β -actin为 β -肌动蛋白。与Sham组比较,* $P < 0.05$;与SNL组比较,# $P < 0.05$;n=8, $\bar{x} \pm s$ 。

图1 各组大鼠脊髓CD86、CD206蛋白表达

表3 各组大鼠术后脊髓TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-10的表达比较(n=8, $\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	TNF- α	IL-1 β	IL-6	IL-10
Sham	102.45 \pm 10.13	53.32 \pm 13.02	32.26 \pm 9.65	93.35 \pm 13.78
SNL	435.35 \pm 28.72*	177.22 \pm 18.13*	183.53 \pm 15.24*	142.76 \pm 19.65*
SNL+EA	251.15 \pm 13.22*#	83.26 \pm 11.56*#	70.87 \pm 12.98*#	232.27 \pm 16.25*#
SNL+Non-EA	401.08 \pm 29.25*	165.75 \pm 21.32*	176.15 \pm 16.76*	128.85 \pm 12.12*

注:Sham为假手术组,SNL为脊神经根结扎组,SNL+EA为脊神经根结扎+电针组,SNL+Non-EA为脊神经根结扎+假电针组,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,IL-1 β 为白细胞介素-1 β ,IL-6为白细胞介素-6,IL-10为白细胞介素-10。与Sham组比较,* $P < 0.05$;与SNL组比较,# $P < 0.05$ 。

本研究中大鼠在L5脊神经根结扎后,机械痛和热痛阈值显著降低,提示神经病理性疼痛模型造模成功。通过电针“环跳穴”“足三里穴”治疗SNL大鼠,其PWMT和PWL显著提高,表明电针可以缓解SNL大鼠的疼痛。而非穴位处进行同等电刺激,不产生明显镇痛作用。

小胶质细胞参与调控神经病理性疼痛的发生发展在多种动物模型中均已证实^[5,18]。当机体出现炎症或损伤后,小胶质细胞的形态会由静止的分枝状变成反应性增生形态^[19-20]。预先而非疼痛建立后使用小胶质细胞抑制剂可以缓解痛觉过敏的发展,表明脊髓小胶质细胞的激活参与疼痛的启动^[18,21]。本实验选择术后第1天开始给予电针干预,明确电针是否通过改变小胶质细胞活化状态影响SNL大鼠的疼痛进展。

小胶质细胞激活后有两种类型:M1型小胶质细胞以CD86、一氧化氮合酶等为表型标记物^[22-23],分泌TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等炎症因子,启动炎症反应,引起细胞凋亡及继发损伤,具有明显的神经毒性作用^[5]。M2型小胶质细胞以CD206、精氨酸酶1(Arg1)、几丁质酶样蛋白1/2(Ym1/2)等为标记物^[23-24],可分泌大量IL-10、IL-4、血管内皮生长因子等细胞因子,在促进炎症修复、血管生成方面起重要作用^[6]。不同极化状态的小胶质

细胞在疾病进展中发挥不同的作用。在神经损伤大鼠模型上,M1型小胶质细胞相关基因较M2型显著增多^[4]。抑制脊髓小胶质细胞向M1型活化^[25]或者促使脊髓小胶质细胞向M2表型转移均可以减轻神经病理性疼痛^[26-27]。本研究中,SNL组大鼠脊髓腰膨大处M1型MG标记物CD86较Sham组明显升高,表明M1型小胶质细胞的活化与神经病理性疼痛相关。电针治疗后,M2型MG标记物CD206显著升高,CD86的表达降低,提示电针刺激“环跳穴”和“足三里穴”可能通过调控M1/M2活化状态,缓解神经病理性疼痛。SNL组大鼠机械痛和热痛阈值下降同时,伴有炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的表达显著增多,这与其他实验模型中观察到的M1型MG活化,分泌大量促炎性细胞因子,启动炎症反应一致^[3-4]。SNL+EA组较SNL组,脊髓TNF- α 、IL-1 β 、IL-6表达均降低,IL-10表达增多,表明电针可能通过促进脊髓小胶质细胞向M2型转化,调节抗炎和促炎细胞因子的表达发挥镇痛作用。

综上,电针可缓解SNL大鼠的疼痛,其机制可能与调控小胶质细胞表型活化及脊髓炎症因子的表达有关,但其调控的具体分子机制还有待后续进一步研究。

参考文献:

[1] FINNERUP N B, KUNER R, JENSEN T S. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 259-301.
 [2] ALLES S R A, SMITH P A. Etiology and pharmacology of neuropathic pain[J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(2): 315-347.
 [3] MOISSET X. Neuropathic pain: Evidence based recommendations[J]. *Presse Med*, 2024, 53(2): 104232.
 [4] TSUDA M, MASUDA T, KOHNO K. Microglial diversity in neuropathic pain[J]. *Trends Neurosci*, 2023, 46(7): 597-610.
 [5] ATTA A A, IBRAHIM W W, MOHAMED A F, et al. Microglia polarization in nociplastic pain: mechanisms and perspectives [J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(3): 1053-1067.
 [6] LOPES F S R, GIARDINI A C, SANT'ANNA M B, et al. Crotalpine

- modulates microglia M1/M2 phenotypes and induces spinal analgesia mediated by opioid-cannabinoid systems[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11571.
- [7] XUE C, KUI W, HUANG A, et al. Electroacupuncture suppresses neuronal ferroptosis to relieve chronic neuropathic pain[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(7): e18240.
- [8] ZHOU M, ZHANG Q, HUO M, et al. The mechanistic basis for the effects of electroacupuncture on neuropathic pain within the central nervous system[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114516.
- [9] ZHOU M, PANG F, LIAO D M, et al. Electroacupuncture improves allodynia and central sensitization via modulation of microglial activation associated P2X4R and inflammation in a rat model of migraine[J]. *Mol Pain*, 2024, 20: 17448069241258113.
- [10] WANG J, SONG W, ZHANG Y J, et al. Electroacupuncture alleviates pain by suppressing P2Y12R-dependent microglial activation in monoarthritic rats[J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(5): 1268-1277.
- [11] KIM H S, CHUNG J M. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat[J]. *Pain*, 1992, 50(3): 355-363.
- [12] ZHANG Y, CHEN R, HU Q, et al. Electroacupuncture ameliorates mechanical allodynia of a rat model of CRPS-1 via suppressing NLRP3 inflammasome activation in spinal cord dorsal horn neurons[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 826777.
- [13] 杨典平, 张英, 林培敏, 等. 基于小胶质细胞-BDNF-神经元信号探讨电针对 SNI 大鼠的镇痛作用及机制[J]. *中国针灸*, 2012, 42(9): 1029-1040.
- [14] ZHANG R, LAO L, REN K, et al. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain[J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(2): 482-503.
- [15] 叶涛, 徐天舒. 不同强度电针足三里对化疗所致周围神经病理性疼痛大鼠行为学及坐骨神经传导速度的影响[J]. *陕西中医*, 2023, 44(12): 1678-1682.
- [16] VIEIRA J S, TORETI J A, CARVALHO R C, 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(5): 280-289.
- [17] ZHENG Y, JIA C, JIANG X, et al. Electroacupuncture effects on the P2X4R pathway in microglia regulating the excitability of neurons in the substantia gelatinosa region of rats with spinal nerve ligation[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(3): 175.
- [18] DONNELLY C R, ANDRIESSEN A S, CHEN G, et al. Central nervous system targets: glial cell mechanisms in chronic pain[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(3): 846-860.
- [19] INOUE K, TSUDA M. Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(3): 138-152.
- [20] TSUDA M, MASUDA T, KOHNO K. Microglial diversity in neuropathic pain[J]. *Trends Neurosci*, 2023, 46(7): 597-610.
- [21] RAGHAVENDRA V, TANGA F, DELEO J A. Inhibition of microglial activation attenuates the development but not existing hypersensitivity in a rat model of neuropathy[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 306(2): 624-630.
- [22] ZHANG H, XIANG L, YUAN H, et al. PTPRO inhibition ameliorates spinal cord injury through shifting microglial M1/M2 polarization via the NF- κ B/STAT6 signaling pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(5): 167141.
- [23] LI X, SHI H, ZHANG D, et al. Paeonol alleviates neuropathic pain by modulating microglial M1 and M2 polarization via the RhoA/p38MARK signaling pathway[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(9): 2666-2679.
- [24] GAO Y Y, TAO T, WU D, et al. MFG-E8 attenuates inflammation in subarachnoid hemorrhage by driving microglial M2 polarization[J]. *Exp Neurol*, 2021, 336: 113532.
- [25] JIN G L, HE S D, LIN S M, et al. Koumine attenuates neuroglia activation and inflammatory response to neuropathic pain[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018: 9347696.
- [26] HUO W, ZHANG Y, LIU Y, et al. Dehydrocorydaline attenuates bone cancer pain by shifting microglial M1/M2 polarization toward the M2 phenotype[J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 1744806918781733.
- [27] SI W, LI X, JING B, et al. Stigmasterol regulates microglial M1/M2 polarization via the TLR4/NF- κ B pathway to alleviate neuropathic pain[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(1): 265-279.

编辑:季春来

收稿日期:2023-06-03

