

文章编号: 1005-0957 (2024) 11-1284-07

· 综 述 ·

针刺治疗慢性疼痛-抑郁共病作用机制的研究现状

曾晓铃¹, 杨晓爱², 李珊珊¹, 徐世芬¹, 殷萱¹

(1. 上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200071; 2. 怒江州中医医院, 泸水 673199)

【摘要】 抑郁症患者常会出现疼痛的躯体化症状, 慢性疼痛也会使患者产生抑郁的负性情绪, 二者关系密切, 在临床常同时出现, 且部分同类型治疗对两者均有效, 因此推测两者可能存在相同的致病机制。针刺已被广泛运用于治疗抑郁症和慢性疼痛, 安全有效, 该文就目前针刺治疗慢性疼痛-抑郁共病的可能作用机制进行综述。

【关键词】 针刺疗法; 慢性疼痛; 抑郁症; 综述

【中图分类号】 R2-03 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2023.13.0041

共病是指同时患有两种或两种以上慢性疾病^[1]。全球已有超过 3.22 亿人患有抑郁症^[2], 而抑郁症患者常伴有持续或反复发作的慢性疼痛。研究^[3-4]表明, 超过 50% 的抑郁症患者合并有慢性疼痛的躯体化症状, 同时, 慢性疼痛会增加抑郁症的发病率和复发率, 且有疼痛症状的抑郁症患者抑郁严重程度更高。疼痛-抑郁共病状态不但增加了治疗难度, 且共病患者的预后往往比单纯抑郁或慢性疼痛的患者更差。度洛西汀是目前唯一获得批准用于慢性疼痛的抗抑郁药^[5], 但其不良反应及戒断反应明显^[6], 治疗有效率仅为 40%, 故不适用于大范围推广。临床研究^[7-11]已证实, 针刺对慢性疼痛、抑郁症及其躯体化症状均有良好的疗效。针刺治疗可以显著提高痛阈, 降低患者对疼痛的敏感性, 并能够缓解患者的低落心境和抑郁情绪, 减轻失眠、焦虑等相关症状^[12], 且无明显不良反应。然而, 针刺发挥抗抑郁和镇痛效应的作用机制仍有待深入研究。笔者检索了近 10 年来相关针刺治疗抑郁症与慢性疼痛共病的研究文献, 归纳分析针刺的相作用效应和机制。

1 针刺治疗慢性疼痛-抑郁共病的中枢机制

1.1 针刺抑制神经胶质细胞活化

小胶质细胞是中枢神经系统内固有的免疫效应细胞, 具有与巨噬细胞类似的分化、分泌功能^[13]。备用神经损伤(spared nerve injury, SNI)与抑郁症共病的

模型大鼠术后前额叶皮层磷酸酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶亚基 gp91^{phox}含量增加^[14], 表明大鼠脑内小胶质细胞活化增加; 加入 NADPH 氧化酶抑制剂后, 大鼠机械性缩足反射阈值(mechanical withdraw threshold, MWT)增高, 抑郁样行为缓解, 提示小胶质细胞活化可能是抑郁-慢性疼痛共病的机制之一。OX42 和环氧化酶 2(cyclooxygenase 2, COX2)是小胶质细胞特异性标记物, 电针刺激自体髓核移植术后大鼠腰背部的腰 5 夹脊穴、大肠俞及委中、昆仑等穴位, 能降低疼痛大鼠脊髓后角中 OX42 和 COX2 的表达^[15]。针刺印堂和百会能增加慢性不可预见性应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)大鼠旷场实验中的爬行格数及垂直站立次数, 且前额叶皮层小胶质细胞标记物 Iba-1 表达水平降低^[16]。由此推测, 针刺可能通过抑制小胶质细胞的活化治疗慢性疼痛-抑郁共病。

星形胶质细胞是中枢神经系统中数量最多、体积最大的一类胶质细胞, 能促进神经元轴突的生长, 辅助神经元前体细胞迁移, 调节和维持突触功能^[13], 参与生物体内递质代谢等生理活动, 其活化与抑郁症和慢性疼痛的发病密切相关^[17], 如坐骨神经慢性压迫性损伤(chronic constriction injury of the sciatic nerve, CCI)模型联合 CUMS 模型大鼠海马中星形胶质细胞标志物胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82104986); 上海市科委科技英才扬帆计划(20YF1446200)

作者简介: 曾晓铃(1997—), 女, 2021 级硕士生, Email: zengxiaoling@shutcm.edu.cn

通信作者: 殷萱(1991—), 女, 主治医师, Email: yinxuan0623@hotmail.com

protein, GFAP) 表达升高, 行为学检测提示模型大鼠出现明显的痛阈下降伴抑郁样行为^[18]; 脊神经结扎法 (spinal nerve ligation, SNL) 模型大鼠术后 50% MWT 阈值下降, 表现出痛觉超敏, 且 A1 型反应性星形胶质细胞标志物 C3 表达水平明显升高^[19]。电针能通过激活大鼠海马 CA1 区的 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR) 降低 GFAP 表达水平, 缓解大鼠疼痛^[20]。除此之外, 电针还能下调大鼠杏仁核中 GFAP 水平, 持续升高大鼠 MWT 阈值, 降低模型大鼠强迫游泳不动时间, 增加其在旷场中心的运动距离及时间^[21], 使疼痛及抑郁情绪均有改善。综上所述可以发现, 抑制星形胶质细胞活化可能是电针治疗慢性疼痛-抑郁共病的机制之一。综上, 抑制神经胶质细胞活化可能是针刺抗抑郁和镇痛的共同中枢机制。

1.2 针刺调控神经递质

1.2.1 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)

5-HT 是一种抑制性神经递质, 广泛存在于大脑皮质层及神经突触中。已有研究表明 5-HT 参与抑郁症和疼痛的发病机制。王威等^[22]发现, 疼痛和抑郁大鼠延髓头端腹内侧核 (rostromedial medulla, RVM) 中 5-羟色胺 1A (5-HT_{1A}) 受体表达增高, 在 RVM 中注射 5-HT_{1A} 受体拮抗剂后, 两组大鼠的 MWT 和热缩爪潜伏期 (thermal withdrawal latency, TWL) 阈值均增高, 强迫游泳实验中漂浮状态时间总和降低。另有实验研究^[23]发现, CUMS 模型大鼠前额皮质 5-HT 含量降低, 与正常组相比, 模型组大鼠 5-HT/5-HIAA 比值显著降低, 且 5-HT_{1A} 受体亲和力及数量较正常组明显降低, 提示前额皮质 5-HT 减少与慢性疼痛-抑郁的发病有关。5-HT 受体能调节 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA), 且在不同脑区作用不尽相同, 如分别在疼痛抑郁共病模型大鼠基底外侧杏仁核 (basolateral amygdala, BLA) 和内侧前额叶皮质 (medial prefrontal cortex, mPFC) 中注射 GABA 受体激动剂, 前者能增强大鼠蔗糖偏好, 降低福尔马林疼痛反应, 后者则会加重大鼠抑郁与疼痛症状^[24]。

针刺能调节生物体内 5-HT 水平从而发挥抗抑郁和镇痛作用。CONG W 等^[25]发现电针能上调 CCI 模型合并抑郁行为小鼠前扣带皮层 5-HT 水平从而提高 MWT 和 TWL 阈值, 发挥镇痛作用; 同时能缩短小鼠悬尾实验及强迫游泳实验的不动时间, 改善其抑郁症状。LEE M J 等^[26]选取阴谷、曲泉、中封、经渠穴针刺治疗慢性束

缚应激 (chronic restraint stress, CRS) 模型小鼠, 结果显示针刺能激活海马、丘脑、下丘脑和前扣带回中 5-HT_{1A} 受体及皮层和丘脑中 5-HT_{1B} 受体, 提高对应脑区 c-fos 表达水平, 改善小鼠抑郁症状, 提示上调特定脑区 5-HT 受体表达水平是针刺治疗慢性疼痛-抑郁共病的可能机制之一。

1.2.2 多巴胺 (dopamine, DA)

DA 是一种儿茶酚胺类神经递质, 参与调控多种中枢神经系统的生理功能, 在痛阈改变及情感障碍中发挥重要作用。腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 是脑内最主要的 DA 能神经元的聚集区。已有证据表明, 慢性疼痛会降低 VTA 内 μ 阿片受体的功能以下调脑内 DA 的表达水平^[27]。与正常受试者相比, 抑郁症患者纹状体内 DA 的 D₂ 受体和杏仁核内 D_{2/3} 受体的结合增高, 提示抑郁症患者脑内 DA 水平下降^[28]。杜相欣等^[29]发现注射完全弗氏佐剂 (complete Freund's adjuvant, CFA) 导致的炎性痛模型大鼠会逐渐产生痛厌恶情绪, CFA 组大鼠在旷场实验中的运动距离和中心停留时间明显减少, 这可能与前扣带皮层 (anterior cingulate cortex, ACC) 区的兴奋性神经元被激活有关; 进一步在大鼠 ACC 脑区注射微量多巴胺 D₁ 受体拮抗剂后, 可以缓解模型大鼠对疼痛的回避行为, 表明 ACC 脑区的多巴胺 D₁ 受体可通过影响神经元兴奋性参与痛情绪的调节。VTA 中 DA 能神经元自发电频率、簇状放电活动及平均持续时间增加等异常电生理活动导致的 DA 功能降低也可能是慢性疼痛-抑郁共病大鼠的发病机制之一^[30]。

慢性疼痛引起的机体低 DA 状态会导致动机性行为的减少, 从而进一步诱发情绪低落、兴趣缺乏和快感缺失等抑郁症状。研究表明针刺对 DA 系统的功能具有一定的调节作用, 针刺治疗疼痛-抑郁共病的作用效应可能与针刺提高机体内的 DA 含量密切相关。孙培养等^[31]运用“通督调神”针法可提高抑郁大鼠的蔗糖偏好及运动积分, 增加海马组织中 DA 含量。针刺干预四神聪、内关和三阴交, 3 周后 CUMS 模型大鼠蔗糖消耗量及运动活力均提升, 其外周血中的 DA 含量也相应增加^[32]。针刺除了能够降低 CUMS 模型大鼠海马内 DA 水平的下降幅度, 还能上调大鼠血清 DA 水平, 从而发挥治疗作用^[33]。KIM S J 等^[34]研究发现, 针刺镇痛效果无法在 20% 左右的疼痛模型大鼠身上体现, 而对针刺作用敏感的大鼠下丘脑内多巴胺 β -羟化酶 (dopamine

beta-hydroxylase, DBH)的表达明显高于无反应的大鼠,且 DBH 能够增强针刺的镇痛作用,这可能由于 DBH 能够帮助催化 DA 向去甲肾上腺素转化有关。

1.2.3 GABA

GABA 是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质之一,GABA 水平的变化会引起脑内兴奋性信号和抑制性信号之间的失衡。GABA 可以激活 GABA 能系统,不仅参与了多种情绪障碍的发展,还参与痛觉的中枢抑制。研究^[35]表明,慢性疼痛患者大脑 ACC 区中的 GABA 浓度降低,且谷氨酸(glutamic acid, Glu)/GABA 比值与抑郁状态呈正相关。YIN W 等^[36]证实 CUMS 小鼠脑中存在着一条由中央杏仁核(central amygdala, CeA)的 GABA 能神经元投射到中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)GABA 能神经元的神经环路,抑制该环路可增加小鼠的伤害性感受。由此推测 GABA 水平的减少是慢性疼痛-抑郁共病的可能中枢机制之一。

电针华佗夹脊穴能直接上调 CCI 模型大鼠脊髓中 GABA 表达水平,降低大鼠机械痛及热痛的痛觉过敏^[37]。此外,电针还能通过降低第 3~6 颈椎背根神经节中 P 物质及 GFAP 水平,上调 GABA 表达发挥镇痛作用,提高颈部切口术后大鼠的热痛阈^[38]。端木程琳等^[39]对 Wistar 大鼠进行坐骨神经结扎术并予以电刺激制备神经痛负性情绪大鼠模型,再对模型大鼠双侧足三里及阳陵泉穴予以电针干预,治疗 3 d 后大鼠的热缩足潜伏期差值较模型组明显缩短,在条件控制箱内的停留时间延长,表明电针组大鼠疼痛及负性情绪改善;PCR 及免疫荧光结果提示上调大鼠杏仁核中与突触可塑性相关的 $\text{A}\beta_2$ 型 GABA 受体及代谢型 Glu 受体 mGluR1 可能是电针缓解大鼠疼痛及负性情绪的作用机制之一。SHAO F 等^[40]通过化学遗传激活 CFA 大鼠 ACC 区 GABA 能中间神经元中的小白蛋白(parvalbumin, PV)能提高其缩足阈值(paw withdrawal thresholds, PWT),增加模型大鼠在旷场实验中心区域及高架迷宫实验开放臂中的运动距离,同时缩短进食潜伏期。进一步研究发现,电针能通过上调 PV 中间神经元数量缓解模型大鼠疼痛,改善其焦虑症状;而当 ACC 脑区中 PV 中间神经元受到抑制时,电针的镇痛及抗焦虑作用同样被抑制。上述研究提示针刺能通过上调 GABA 受体,激活 GABA 能中间神经元治疗慢性疼痛-抑郁共病。

1.3 其他

针刺不仅能抑制胶质细胞活化,调节神经递质发

挥镇痛和抗抑郁的作用效应,还能通过下调吲哚胺 2,3-双加氧化酶 1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)水平^[41-43]、抑制氧化应激反应^[44]、上调 Glu 能兴奋性神经递质水平^[45]等治疗慢性疼痛-抑郁共病。包春辉等^[43]研究发现针灸能通过下调 IDO1 水平改善患者疼痛症状及抑郁情绪。针刺印堂、百会穴能下调抑郁大鼠眶额叶脑组织中氧化应激中间代谢产物丙二醛含量及半胱氨酸蛋白酶-3(cysteiny l aspartate specific proteinase-3, Caspase-3)表达,提高过氧化氢酶活性,提示针刺能通过调节氧化应激反应,抑制 Caspase-3 通路的激活发挥治疗作用^[44]。电针干预能通过逆转离子型谷氨酸受体 N-甲基-D-天冬氨酸受体亚基 1(N-methyl-D-aspartate receptor subunit 1, NR1)蛋白和其磷酸化受体 2B 亚基在慢性炎症性疼痛-抑郁共病模型小鼠前额叶皮层中的降低,上调 Glu 能兴奋性神经递质水平,且在海马和下丘脑中也观察到了类似变化^[45]。

2 针刺治疗慢性疼痛-抑郁共病的相关信号通路

2.1 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)/酪氨酸激酶受体 B(tropomyosin related kinase receptor B, TrkB)信号通路

BDNF/TrkB 信号轴具有神经修复功能,被激活后能增强突触可塑性^[46],发挥抗抑郁作用^[47]。4-甲基儿茶酚胺(4-methylcatechol, 4-MC)能促进 BDNF 的合成,注射 4-MC 组相较于 4-MC 联合抗 BDNF 组或联合 TrkB 受体抑制剂 k252a 组,大鼠的热痛敏潜伏期(paw withdrawal latency, PWL)下降幅度减缓,抑郁症状改善,而联合注射抗 BDNF 抗体或 K252a 能抵消 4-MC 的抗抑郁作用,表明抑制脑内 BDNF/TrkB 信号通路是慢性疼痛-抑郁共病的可能发病机制之一^[48]。针刺对包括抑郁症、疼痛在内的多种疾病均能发挥调节 BDNF 表达的作用^[49],如电针四关穴组治疗后大鼠脑内 BDNF、TrkB 蛋白表达水平升高,糖水消耗增加,抑郁症状改善^[50]。除此之外,电针还能显著上调大鼠杏仁核及海马中 BDNF-TrkB 信号通路中关键蛋白环磷腺苷效应元件结合蛋白(camp-response element binding protein, CREB)的磷酸化 CREB 阳性表达及阳性率,升高 CREB 与突触蛋白结合能力^[51]。XUE M 等^[52]研究证实,2 Hz 电针干预能通过下调 SNI 大鼠脊髓内 BDNF 及 TrkB 表达水

平, 升高 PWT 阈值, 且电针的治疗作用会被鞘内注射外源性 BDNF 逆转。综上所述, 电针可能是通过激活脑内 BDNF-TrkB 信号通路, 抑制脊髓中的 BDNF-TrkB 信号通路发挥对慢性疼痛-抑郁共病的治疗作用。

2.2 细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号通路

ERK 信号通路主要起信号转导作用, 调控多种重要的细胞生物学过程, 包括细胞增殖、分化和凋亡等, 该通路的激活可能是慢性疼痛与抑郁症共病的发病机制之一。BRAVO L 等^[53]发现 CCI 模型联合 CUMS 模型组小鼠机械痛阈下降, 强迫游泳等行为学测试提示抑郁程度加重, 同时该组小鼠前扣带皮层中神经元数量明显减少, p-ERK 数量显著增加。电针治疗能降低产妇产后 VAS 评分, 缓解疼痛, 同时 ERK、CREB mRNA 水平均显著降低, 表明电针能通过抑制 ERK 通路发挥镇痛作用^[54]。寿升芸等^[55]对焦虑-神经病理性疼痛共病大鼠选取双侧环跳、阳陵泉予以不同频率的电针刺激, 电针组双侧后足足跖机械痛阈高于模型组, 且电针组前扣带回皮层 p-ERK 水平降低, 推测电针抑制 ERK 通路的活化是其治疗慢性疼痛与抑郁症共病的重要作用机制之一。

2.3 胆碱能抗炎通路

既往实验研究显示, 慢性疼痛和抑郁症的发病都与炎症密切相关。SNI 神经病理性疼痛与抑郁共病模型大鼠海马中促炎因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 较 Sham 组明显升高, 且与大鼠糖水偏好呈明显负相关^[56]。共病模型大鼠海马区内促炎因子水平升高的同时, 抗炎因子 IL-10 的表达降低^[57], 类似的改变在 SNL 大鼠的杏仁核内也被证实^[58]。胆碱能抗炎通路在炎症的调节中起到至关重要的作用, 激活该通路能上调海马 CA1 及 CA3 区 α 7nAChR 蛋白表达, 发挥镇痛作用^[59], 同时下调其下游的 NF- κ B p65 及其磷酸化蛋白的表达水平, 降低抑郁小鼠强迫游泳及悬尾测试中的不动时间, 缓解抑郁症状^[60]。

肖伟等^[61]发现针刺能通过上调抑郁大鼠海马中乙酰胆碱水平提高其糖水消耗量及活动度。上调大鼠尾核内乙酰胆碱水平能抑制痛兴奋神经元的电活动, 激活痛抑制神经元的电活动, 发挥镇痛作用^[62]。电针 CUMS 联合 CCI 模型大鼠的足三里穴, 能增加模型大鼠糖水摄入量, 缓解体质量下降幅度, 降低大鼠疼痛程度, 同时大鼠杏仁核中 TNF- α 水平显著降低, 其作用机制

可能是因为电针刺激经穴周围躯体感觉神经, 从而激活胆碱能抗炎通路^[63]。针刺还能够上调该通路下游 JAK2、STAT3、TTP mRNA 的表达^[64], 降低 NF- κ B p65 及其磷酸化蛋白的表达水平等发挥治疗作用^[65]。于清泉等^[66]发现电针组大鼠脊髓背角浅层神经元激活数量及迷走神经运动背核 (dorsal motor nucleus of the vagus, DMV) 中 ChAT⁺ 神经元激活数量相较于模型组增多, 提示针刺能通过激活迷走神经调节乙酰胆碱发挥治疗作用。综上所述, 针刺激活胆碱能通路是其治疗慢性疼痛-抑郁共病的可能机制之一。

3 讨论

抑郁症和慢性疼痛往往相互影响, 易造成恶性循环。慢性疼痛会产生不良情绪导致抑郁, 抑郁症又有躯体疼痛等伴随症状, 降低机体痛阈。慢性疼痛主要包括神经病理性疼痛、炎症性疼痛和特发性疼痛等, 不同类型的慢性疼痛与抑郁症可能存在相同的共病机制, 如增强 AMPK 受体功能可以有效缓解 SNI 模型及 CFA 模型大鼠的共病症状^[67]。但是, 由于疼痛和抑郁相互作用关系的复杂性, 包括两者的因果关系及其致病机制的多样性, 也使得各研究者研究方向不尽相同。针刺治疗能有效缓解抑郁及不同类型慢性疼痛症状, 同时较其他疗法针刺具有更高的安全性及经济性^[68], 能通过抑制神经胶质细胞活化、调控 5-HT、DA 等单胺类神经递质水平、抑制炎症反应、激活 BDNF/TrkB 信号通路等多个方面发挥治疗作用。但目前针刺治疗慢性疼痛与抑郁症共病的机制研究存在一些局限性, 如针刺的治疗方案尚不统一, 不同研究往往会选择不同的腧穴进行针刺镇痛和抗抑郁的机制探索; 基础研究中多为针刺治疗单一抑郁症或慢性疼痛模型动物, 模型多是研究抑郁相关疼痛的行为学变化, 或是疼痛所致的抑郁样行为, 尚没有形成公认的共病模型; 中枢机制的相关研究多集中于一些特定脑区的相应蛋白表达变化, 对于与神经环路相关研究的病毒示踪、膜片钳、光遗传等新技术应用较少, 缺乏更深层次的实验研究等。在今后的实验研究中, 可进一步探索慢性疼痛与抑郁症发病机制的内在联系, 明确针刺作用机制, 为针刺治疗慢性疼痛-抑郁共病的推广提供理论依据。

参考文献

- [1] BARNETT K, MERCER S W, NORBURY M, *et al.*

- Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2012(9836):37-43.
- [2] World Health Organization. *Depression and other common mental disorders*[R]. Geneva: WHO, 2017.
- [3] NICHOLL B I, MACKAY D, CULLEN B, *et al*. Chronic multisite pain in major depression and bipolar disorder: cross-sectional study of 149,611 participants in UK biobank[J]. *BMC Psychiatry*, 2014, 14:350.
- [4] 周芳, 陈翠, 谢娜, 等. 慢性疼痛与妊娠期妇女焦虑、抑郁的相关性研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2014(11):840-842.
- [5] KHOUZAM H R. Psychopharmacology of chronic pain: a focus on antidepressants and atypical antipsychotics[J]. *Postgrad Med*, 2016(3):323-330.
- [6] FAVA G A, BENASI G, LUCENTE M, *et al*. Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation: systematic review[J]. *Psychother Psychosom*, 2018(4):195-203.
- [7] DONG B, CHEN Z, YIN X, *et al*. The efficacy of acupuncture for treating depression-related insomnia compared with a control group: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2017:9614810.
- [8] WU J, CHEN B, YIN X, *et al*. Effect of acupuncture on post-hemorrhoidectomy pain: a randomized controlled trial[J]. *J Pain Res*, 2018, 11:1489-1496.
- [9] LI W, SUN M, YIN X, *et al*. The effect of acupuncture on depression and its correlation with metabolic alterations: a randomized controlled trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020(43):e22752.
- [10] WANG X, YIN X, GUO X T, *et al*. Effects of the pestle needle therapy, a type of acupoint stimulation, on post-hemorrhoidectomy pain: a randomized controlled trial[J]. *J Integr Med*, 2020(6):492-498.
- [11] YIN X, LI W, WU H, *et al*. Efficacy of electroacupuncture on treating depression-related insomnia: a randomized controlled trial[J]. *Nat Sci Sleep*, 2020, 12:497-508.
- [12] ZHANG R, LAO L, REN K, *et al*. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain[J]. *Anesthesiology*, 2014(2):482-503.
- [13] 刘勇, 宋土生. 神经细胞生物学[M]. 西安: 西安交通大学出版社, 2018.
- [14] 徐宁, 谢泽敏, 唐小慧, 等. NADPH 氧化酶介导的小胶质细胞活化在神经病理性疼痛和抑郁共病中的作用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2017(6):588-591.
- [15] 冀丽丽, 葛东宇, 任秀君, 等. 电针对自体髓核移植大鼠脊髓后角小胶质细胞活性的影响?[J]. *北京中医药大学学报*, 2016(5):399-405.
- [16] 李晓艳, 王红梅, 赵雅, 等. 针刺对慢性应激抑郁大鼠前额叶皮层小胶质细胞活化的影响[J]. *针刺研究*, 2021(1):52-57.
- [17] ZHANG H Y, WANG Y, HE Y, *et al*. A1 astrocytes contribute to murine depression-like behavior and cognitive dysfunction, which can be alleviated by IL-10 or fluorocitrate treatment[J]. *J Neuroinflammation*, 2020(1):200.
- [18] YANG R, YANG J, LI Z, *et al*. Pinocembrin inhibits P2X4 receptor-mediated pyroptosis in hippocampus to alleviate the behaviours of chronic pain and depression comorbidity in rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2022(12):7119-7133.
- [19] 李立, 姚文龙, 张传汉. A1 型星形胶质细胞在神经病理性疼痛大鼠脊髓的表达特点[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020(8):579-583.
- [20] LIU J, LI C, PENG H, *et al*. Electroacupuncture attenuates learning and memory impairment via activation of $\alpha 7$ nAChR-mediated anti-inflammatory activity in focal cerebral ischemia/reperfusion injured rats[J]. *Exp Ther Med*, 2017(2):939-946.
- [21] ZHANG X H, FENG C C, PEI L J, *et al*. Electroacupuncture attenuates neuropathic pain and comorbid negative behavior: the involvement of the dopamine system in the amygdala[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:657507.
- [22] 王威, 徐静, 万燕杰. CCI 大鼠延髓头端腹内侧核 5-HT1A 受体参与疼痛-抑郁共病的可能机制[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017(4):256-263.
- [23] 丁宁, 李瑞, 田环环. 针刺与艾灸对慢性不可预见性温和应激抑郁大鼠前额皮质 5-羟色胺系统的影响[J]. *针刺研究*, 2016(1):45-50.
- [24] QI W J, WANG W, WANG N, *et al*. Depressive-like history alters persistent pain behavior in rats: opposite

- contribution of frontal cortex and amygdala implied[J]. *Psych J*, 2013 (2) :133-145.
- [25] CONG W, PENG Y, MENG B, *et al*. The effect of electroacupuncture on regulating pain and depression-like behaviors induced by chronic neuropathic pain[J]. *Ann Palliat Med*, 2021 (1) :104-113.
- [26] LEE M J, RYU J S, WON S K, *et al*. Effects of acupuncture on chronic stress-induced depression-like behavior and its central neural mechanism[J]. *Front Psychol*, 2019, 10:1353.
- [27] HIPÓLITO L, WILSON-POE A, CAMPOS-JURADO Y, *et al*. Inflammatory pain promotes increased opioid self-administration: role of dysregulated ventral tegmental area μ opioid receptors[J]. *J Neurosci*, 2015 (35) :12217-12231.
- [28] BELUJON P, GRACE A A. Dopamine system dysregulation in major depressive disorders[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017 (12) :1036-1046.
- [29] 杜相欣, 张利娜, 张雨彤, 等. 大鼠前扣带皮层多巴胺 D1 受体参与痛相关情绪调节的行为-电生理学观察[J]. *生理学报*, 2022 (2) :155-164.
- [30] 付波, 翁谢川, 王静, 等. 慢性神经痛对抑郁状态以及中枢多巴胺神经元电生理的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2016 (5) :403-407.
- [31] 孙培养, 蔡荣林, 李佩芳, 等. “通督调神”针刺对脑卒中后抑郁大鼠海马神经元保护作用及单胺类神经递质的影响[J]. *中国针灸*, 2019 (7) :741-747.
- [32] 潘清洁. 针刺对 CUMS 抑郁大鼠模型行为学及作用机制的研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2016.
- [33] LI P, HUANG W, YAN Y N, *et al*. Acupuncture can play an antidepressant role by regulating the intestinal microbes and neurotransmitters in a rat model of depression [J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27:e929027.
- [34] KIM S J, CHUNG E S, LEE J H, *et al*. Electroacupuncture analgesia is improved by adenoviral gene transfer of dopamine beta-hydroxylase into the hypothalamus of rats[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2013 (6) :505-510.
- [35] LEGARRETA M D, SHETH C, PRESCOT A P, *et al*. An exploratory proton MRS examination of gamma-aminobutyric acid, glutamate, and glutamine and their relationship to affective aspects of chronic pain[J]. *Neurosci Res*, 2021, 163:10-17.
- [36] YIN W, MEI L, SUN T, *et al*. A central amygdala-ventrolateral periaqueductal gray matter pathway for pain in a mouse model of depression-like behavior[J]. *Anesthesiology*, 2020 (5) :1175-1196.
- [37] JIANG S W, LIN Y W, HSIEH C L. Electroacupuncture at Hua Tuo Jia Ji acupoints reduced neuropathic pain and increased GABA (A) receptors in rat spinal cord[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018:8041820.
- [38] QIAO L N, YANG Y S, LIU J L, *et al*. Contribution of GABAergic modulation in DRGs to electroacupuncture analgesia in incisional neck pain rats[J]. *J Pain Res*, 2019, 12:405-416.
- [39] 端木程琳, 冯秀梅, 闫娅霞, 等. 电针对慢性痛负性情绪大鼠杏仁核神经突触可塑性相关蛋白/基因表达的影响[J]. *针刺研究*, 2017 (1) :1-8.
- [40] SHAO F, FANG J, QIU M, *et al*. Electroacupuncture ameliorates chronic inflammatory pain-related anxiety by activating PV interneurons in the anterior cingulate cortex[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:691931.
- [41] ZHOU W, DANTZER R, BUDAC D P, *et al*. Peripheral indoleamine 2,3-dioxygenase 1 is required for comorbid depression-like behavior but does not contribute to neuropathic pain in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 46:147-153.
- [42] KIM H, CHEN L, LIM G, *et al*. Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression[J]. *J Clin Invest*, 2012 (8) :2940-2954.
- [43] 包春辉, 钟捷, 刘慧荣, 等. 针灸对活动期克罗恩病患者负性情绪及血浆色氨酸代谢的影响[J]. *中国针灸*, 2021 (1) :17-22.
- [44] 覃双来, 关江锋, 吴永贵, 等. 电针联合疼痛贴对骨癌痛大鼠的抗抑郁作用机制[J]. *肿瘤防治研究*, 2019 (9) :784-789.
- [45] HUANG H Y, LIAO H Y, LIN Y W. Effects and mechanisms of electroacupuncture on chronic inflammatory pain and depression comorbidity in mice[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020:4951591.
- [46] 万东, 祝慧凤, 罗勇, 等. 梓醇上调局灶脑缺血大鼠缺血灶周围大脑皮质 BDNF 和 TrkB 蛋白表达[J]. *中国药理学通报*, 2013 (6) :787-792.

- [47] 高静, 赖名殷, 梅氏清心, 等. 电针对抑郁大鼠前额叶脑源性神经营养因子/哺乳动物雷帕霉素复合物 1 通路及突触可塑性的影响[J]. 针刺研究, 2022(1):15-20, 32.
- [48] ISHIKAWA K, YASUDA S, FUKUHARA K, *et al.* 4-Methylcatechol prevents derangements of brain-derived neurotrophic factor and TrkB-related signaling in anterior cingulate cortex in chronic pain with depression-like behavior[J]. *Neuroreport*, 2014(4):226-232.
- [49] 齐诗仪, 林燊, 杨晓婷, 等. BDNF-CREB 信号传导通路与针灸对脑功能的广谱效应物质探讨[J]. 时珍国医国药, 2019(11):2812-2814.
- [50] 陈韬, 叶海敏, 康贞, 等. 电针“四关”穴及其相应单穴对 PSD 大鼠行为学及海马神经 BDNF、TrkB 蛋白表达的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021(8):2948-2954.
- [51] 李秘, 李凯, 丁宁, 等. 电针对创伤后应激障碍大鼠杏仁核及海马区环磷腺苷效应元件结合蛋白的表达及与突触蛋白结合能力的影响[J]. 针刺研究, 2020(7):517-523.
- [52] XUE M, SUN Y L, XIA Y Y, *et al.* Electroacupuncture modulates spinal BDNF/TrkB signaling pathway and ameliorates the sensitization of dorsal horn wdr neurons in spared nerve injury rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2020(18):6524.
- [53] BRAVO L, MICO J A, REY-BREA R, *et al.* Depressive-like states heighten the aversion to painful stimuli in a rat model of comorbid chronic pain and depression[J]. *Anesthesiology*, 2012(3):613-625.
- [54] 蒋秋燕, 王梦莹, 唐乾利, 等. 五行音乐配合电针对分娩疼痛的镇痛效应及作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2019(9):4417-4422.
- [55] 寿升芸, 邵晓梅, 沈醉, 等. 不同频率电针对神经病理性疼痛诱发焦虑大鼠 ACC 区磷酸化 ERK 水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017(7):840-846.
- [56] 谢泽敏, 徐世霞, 徐宁, 等. 神经病理性疼痛致抑郁大鼠海马促炎细胞因子含量的变化[J]. 临床麻醉学杂志, 2017(8):797-800.
- [57] HU X, DONG Y, JIN X, *et al.* The novel and potent anti-depressive action of triptolide and its influences on hippocampal neuroinflammation in a rat model of depression comorbidity of chronic pain[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 64:180-194.
- [58] BURKE N N, GEOGHEGAN E, KERR D M, *et al.* Altered neuropathic pain behaviour in a rat model of depression is associated with changes in inflammatory gene expression in the amygdala[J]. *Genes Brain Behav*, 2013(7):705-713.
- [59] 刘清. a7 烟碱型乙酰胆碱受体抑制大鼠慢性偏头痛神经源性炎症[D]. 重庆:重庆医科大学, 2018.
- [60] 冀荔, 李月琴, 王烈宏. 烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ 亚型在产后抑郁中的作用机制研究[J]. 实用医院临床杂志, 2022(3):1-5.
- [61] 肖伟, 章显宝, 王震, 等. 针刺对卒中后抑郁大鼠脑组织神经递质及 5-羟色胺转运体、5-羟色胺 1A 受体、去甲肾上腺素 $\alpha 2$ 受体的影响[J]. 针刺研究, 2016(6):528-534.
- [62] 李春梅, 张大明, 申东方, 等. 乙酰胆碱参与大鼠尾核痛觉调制的机理研究[J]. 现代生物医学进展, 2017(33):6427-6431.
- [63] GUO X, ZHAO Y, HUANG F, *et al.* Effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on peripheral and central tumor necrosis factor alpha in rats with depression-chronic somatic pain comorbidity[J]. *Neural Plast*, 2020:8885729.
- [64] 金舒文, 王琼, 周利, 等. 电针丰隆穴对高脂血症疗效及对巨噬细胞 JAK2/STAT3/TTP 信号通路的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020(9):3424-3431.
- [65] 陈晨, 王琳晶, 吴丹, 等. 电针预处理对心肌缺血再灌注无复流大鼠 NF- κ B p65 蛋白及其磷酸化水平的影响[J]. 上海针灸杂志, 2019(3):336-340.
- [66] 于清泉, 李桐, 张知云, 等. 电针敏化穴位激活迷走神经运动背核胆碱能神经元改善大鼠结肠炎性损伤[J]. 中国针灸, 2021(1):45-51.
- [67] LE A M, LEE M, SU C, *et al.* AMPAkinases have novel analgesic properties in rat models of persistent neuropathic and inflammatory pain[J]. *Anesthesiology*, 2014(5):1080-1090.
- [68] YOU J, LI H, XIE D, *et al.* Acupuncture for chronic pain-related depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pain Res Manag*, 2021:6617075.