

文章编号: 1005-0957 (2022) 06-0604-06

• 动物实验 •

电针对 STZ 诱导的糖尿病神经痛大鼠脊髓小胶质细胞和 P2X4 的干预作用

陈芷羽, 胡群祺, 马益琪, 费雪瑜, 李想, 蒋晨琳, 王涵芝, 瞿思颖, 方剑乔, 何晓芬, 蒋永亮
(浙江中医药大学第三临床医学院康复医学院, 杭州 310053)

【摘要】 目的 探讨电针对糖尿病神经痛(DNP)大鼠脊髓小胶质细胞和离子通道型嘌呤能受体 P2X4(P2X4R)表达的影响。**方法** 将 20 只健康雄性 SD 大鼠随机选取 6 只作为对照组, 其余 14 只予以腹腔注射 STZ (65 mg/kg) 以诱导 1 型糖尿病(T1DM)神经痛模型, 将 12 只造模成功的 DNP 大鼠随机分为模型组和电针组。电针组从造模后 14 d 开始予以 2 Hz 电针干预, 选取双侧足三里和昆仑穴, 每次 30 min, 每日 1 次, 连续干预 7 d; 余组仅予相同固定, 不作干预。观察各组大鼠的体质量、空腹血糖、热痛阈变化, 采用 Western blot 法检测脊髓小胶质细胞 Iba1 和 P2X4R 蛋白的表达。**结果** STZ 注射 14 d 后模型组空腹血糖上升 ($P < 0.01$), 热痛阈下降 ($P < 0.01$), 说明 DNP 大鼠造模成功; 与对照组比较, 模型组大鼠脊髓 Iba1 和 P2X4R 表达明显增加 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 电针组 Iba1、P2X4 蛋白表达明显减少 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。**结论** 低频电针对 DNP 模型大鼠有良好的镇痛作用, 其作用机制可能与其有效抑制小胶质细胞和 P2X4R 蛋白表达有关。

【关键词】 针刺疗法; 电针; 糖尿病神经痛; 小胶质细胞; 离子通道型嘌呤能受体 P2X4; 大鼠

【中图分类号】 R2-03 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2021.13.2013

Intervening Effect of Electroacupuncture on Microglia and P2X4 in the Spinal Cord of Rats with STZ-induced Diabetic Neuropathy CHEN Zhiyu, HU Qunqi, MA Yiqi, FEI Xueyu, LI Xiang, JIANG Chenlin, WANG Hanzhi, QU Siying, FANG Jianqiao, HE Xiaofen, JIANG Yongliang. Rehabilitation Medicine School, the Third Clinical Medical School, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

[Abstract] Objective To investigate the effects of electroacupuncture (EA) on the expression of microglia and P2X4 receptor (P2X4R) in the spinal cord of rats with diabetic neuropathy (DNP). **Method** Six rats were randomly selected from twenty healthy male Sprague-Dawley (SD) rats and taken as the control group. The other 14 rats received intraperitoneal injection of Streptozotocin (STZ, 65 mg/kg) to induce the model of type 1 diabetes mellitus (T1DM) neuropathy. Twelve successful DNP rats were randomized into a model group and an EA group. The EA group received the 2 Hz EA intervention starting from 14 d after the modeling by selecting bilateral Zusanli (ST36) and Kunlun (BL60), once daily, 30 min each time for 7 consecutive days. The other groups only received the same fixing operation without any other interventions. The rats were observed in terms of body mass, fasting blood glucose, and thermal pain threshold. The protein expression of microglia Iba1 and P2X4R in the spinal cord was detected using Western blot. **Result** Fourteen days after the injection of STZ, the fasting blood glucose level increased ($P < 0.01$),

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81804181, 81774389); 浙江省大学生科技创新活动计划暨新苗人才计划项目 (2020R410012); 国家级大学生创新创业训练计划项目 (202010344015, 202010344017)

作者简介: 陈芷羽 (2000—), 女, 2018 级本科生, Email: zhiyucc2000@163.com

通信作者: 何晓芬 (1986—), 女, 高级实验师, Email: zjhxfl986@163.com

方剑乔 (1961—), 男, 教授, Email: fangjiangiao7532@163.com

and the thermal pain threshold dropped ($P<0.01$) in the model group, indicating the success of the DNP rat model; compared with the control group, the expression of Iba1 and P2X4R in rat spinal cord elevated significantly in the model group ($P<0.05$); compared with the model group, the expression of Iba1 and P2X4 dropped notably in the EA group ($P<0.01$, $P<0.05$). **Conclusion** The low-frequency EA intervention can produce a satisfactory analgesic effect for DNP rat models, and its mechanism of action may be associated with its inhibition of the expression of microglia and P2X4R.

[Key words] Acupuncture therapy; Electroacupuncture; Diabetic neuropathy; Microglia; P2X4R; Rats

糖尿病神经痛(diabetic neuropathic pain, DNP)是一种常见的糖尿病并发症,属于典型的外周性神经病理性疼痛^[1]。DNP 常表现为对热和机械性刺激的敏感性增高。DNP 症状可采用链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病鼠模型进行模拟,STZ 诱导的糖尿病模型大鼠有较长的病程,造模后可出现显著的热痛和机械痛变化^[2],有很多研究通过检测大鼠机械痛阈和热痛阈来评价 DNP 模型^[3-4]。

小胶质细胞在调节 DNP 的形成中发挥着重要作用,已成为治疗 DNP 的重要靶点^[5]。脊髓中离子钙结合适配器分子(ionized calcium binding adapter molecule 1, Iba1)是小胶质细胞的标记物之一。脊髓背角离子通道型嘌呤能受体 P2X4(purinergic ligand-gated ion channel 4 receptor, P2X4R)在神经病理性痛觉过敏中起重要作用,P2X4R 的表达下调,痛觉过敏症状明显减轻甚至逆转^[6-7]。目前电针已被广泛用于治疗各种慢性疼痛,已有研究表明电针能缓解 DNP^[8-9],但其镇痛机制有待进一步明确和探究。已有研究表明,在坐骨神经慢性压迫性损伤模型中,电针可能通过下调 P2X4R 表达以提高大鼠热痛阈^[10]。ZHENG Y 等^[11]研究表明电针可降低小胶质细胞 P2X4R 的高表达缓解 L₅ 脊神经结扎诱导的神经病理痛,但电针对 DNP 模型大鼠脊髓 P2X4R 的干预作用有待研究。因此本实验通过建立 DNP 大鼠模型来探讨电针镇痛是否与其有效干预脊髓背角小胶质细胞和 P2X4R 表达有关。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康雄性 SD 大鼠 20 只,体质量(200 ± 50)g,由中国科学院上海实验动物中心动物科学实验中心提供,许可证号为 SCXK(沪)2018—0006。大鼠在 12 h 明暗交替、温度 20~25℃、湿度 45%~55%的环境中饲养,允许大鼠自由摄食和饮水。适应性喂养 7 d 后开始实

验操作。实验过程中所有的操作严格遵守《关于善待实验动物的指导性意见》中对实验动物进行处置的相关规定。

1.2 实验试剂与仪器

链脲佐菌素(S0130,美国 Sigma),兔抗 Iba1 抗体(ab178846,英国 Abcam),兔抗 P2X4 抗体(APR-002,以色列 Alomone),山羊抗兔二抗(7074,美国 CST),韩氏穴位神经刺激仪(HANS-200E,南京济生医疗科技有限公司),足底热痛仪(37370,意大利 Ugobasile),血糖仪(德国 Roche Diagnostics GmbH),纯水仪(美国 Thermo Fisher Scientific),全波长酶标仪(美国 Molecular Devices),电泳仪(美国 Bio-Rad),转印仪(美国 Bio-Rad),凝胶成像仪(美国 Bio-Rad),移液器(德国 Eppendorf),pH 计(瑞士 METTLER TOLEDO)。

1.3 分组与模型制备

将 20 只大鼠随机选取 6 只作为对照组,对其余 14 只大鼠禁食 16 h 后参照 KAUR N 等^[12]造模方法予以腹腔注射 STZ 溶液(65 mg/kg),监测大鼠体质量、空腹血糖和热痛阈。空腹血糖值 $\geq 16.7\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,热痛阈下降 $\geq 15\%$ 以上^[13-14]则表示 DNP 造模成功。DNP 造模成功的大鼠有 12 只。对照组大鼠予以注射等量的柠檬酸钠缓冲液。

1.4 干预方法

电针干预于造模后第 14 天开始,选取自制的布套^[15]将大鼠予以固定,根据邵昭霞等^[16]实验大鼠选穴依据,选取大鼠膝关节后外侧,在腓骨小头下 5 mm 的足三里穴和大鼠后肢外踝尖与跟腱之间凹陷处的昆仑穴。用规格为 0.25 mm $\times$ 13 mm 的针灸针进行针刺,并连接电针仪进行电针干预,电针频率为 2 Hz,强度为 1~2 mA,每次治疗 30 min,每日 1 次,连续电针 7 d。对照组和模型组大鼠于电针组干预的相同时间段不做任何干预,仅予以固定,每次固定 30 min,连续固定 7 d。

1.5 指标检测

1.5.1 空腹血糖测定

用尾静脉采血检测各组大鼠的空腹血糖,并在 0 d、7 d、14 d、21 d 测大鼠的体质量。

1.5.2 热痛阈测定

参照 FEI X Y 等^[17]测定大鼠热痛阈的方法,待大鼠安静后采用足底热痛仪照射大鼠足底中部直至其产生抬足、舔足的反应时间,记作热痛阈。检测大鼠 0 d、7 d、14 d、21 d 足跖热痛阈。

1.5.3 脊髓组织中 Iba1 和 P2X4R 蛋白表达检测

参考杜俊英等^[18]取大鼠脊髓背角的方法,腹腔注射戊巴比妥溶液麻醉大鼠并对其进行开胸,用生理盐水快速灌注左心室及升主动脉至大鼠肝脏发白。将大鼠开背置于冰上,剪断脊柱两旁的肋骨,剪取 L₄ 节段以上约 5 cm 的脊柱,用 50 mL 注射器冲出脊髓,留取中间膨大区域并用刀片切取大鼠脊髓背角,放置超低温冰箱保存备用。用 Western blot 法检测小胶质细胞标记物 Iba1 和 P2X4R 蛋白表达。取出大鼠脊髓背角,加入裂解液,匀浆后离心。用 BCA 试剂盒进行蛋白定量检测,再进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,将分离的蛋白电泳至 PVDF 膜上。用 5% 脱脂奶粉封闭,加入一抗,稀释比依次为兔抗 Iba1 (1:1 000), P2X4R (1:1 000), 内参 β -actin 抗体 (1:5 000), 4 °C 过夜。TBST 洗涤 3 次后加入山羊抗兔二抗孵育 1 h,用 TBST 洗涤 3 次,最后用 ECL 显影。应用 Image J 软件对结果进行图像分析,计算目的蛋白与 β -actin 的灰度比值。

1.6 统计学分析

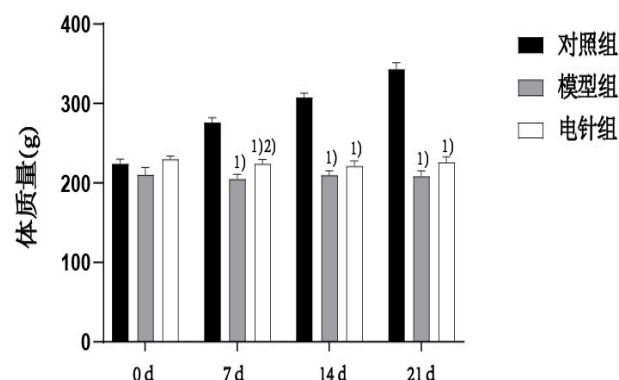
采用 SPSS22.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示;重复测量数据采用多次重复测量方差分析方法分析,其余数据采用单因素方差 (one-way ANOVA) 分析;若方差齐,组间两两比较采用 LSD 法,若方差不齐则采用 Dunnett's T3 分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠体质量变化

各组大鼠 0 d 体质量比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);与对照组比较,模型组和电针组大鼠在 7 d、14 d、21 d 体质量明显下降,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);与模型组比较,电针组大鼠在 7 d 体质量上

升,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见图 1。

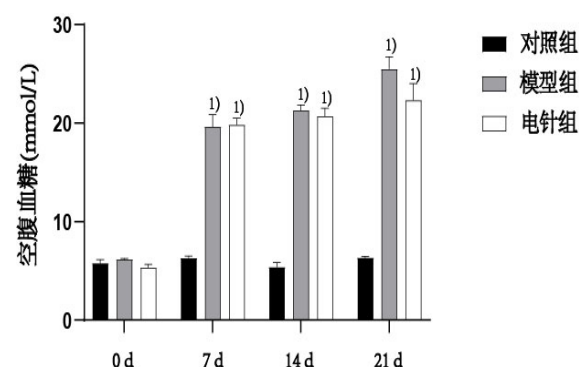


注:与对照组比较 ¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较 ²⁾ $P < 0.01$

图1 各组大鼠体质量变化情况

2.2 各组大鼠空腹血糖变化

各组大鼠 0 d 空腹血糖比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);与对照组比较,模型组和电针组大鼠在 7 d、14 d、21 d 空腹血糖明显升高,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。详见图 2。



注:与对照组比较 ¹⁾ $P < 0.01$

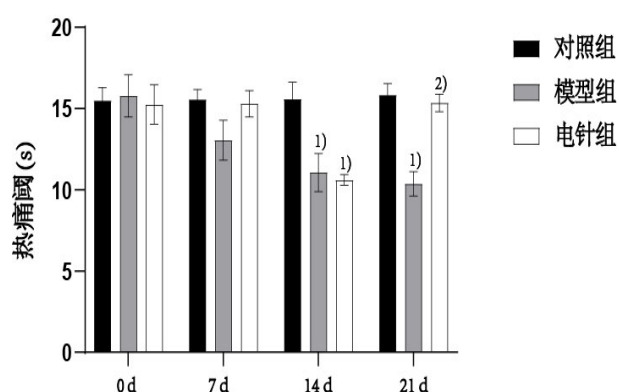
图2 各组大鼠空腹血糖变化情况

2.3 各组大鼠热痛阈变化情况

各组大鼠 0 d 和 7 d 热痛阈比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);与对照组比较,模型组大鼠在 14 d、21 d 热痛阈明显下降,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);与对照组比较,电针组大鼠在 14 d 热痛阈明显下降,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);与模型组比较,电针组大鼠在 21 d 热痛阈明显升高 ($P < 0.01$)。详见图 3。

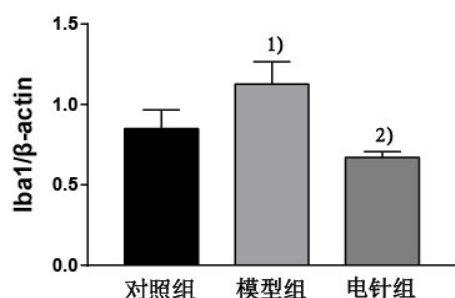
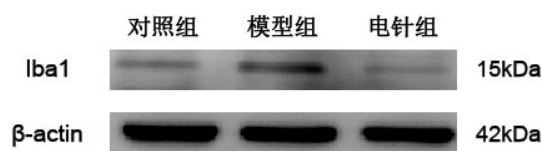
2.4 各组大鼠脊髓 Iba1、P2X4R 蛋白表达水平

与对照组比较,模型组 Iba1、P2X4R 蛋白表达明显增加,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与模型组比较,电针组 Iba1、P2X4R 蛋白表达显著减少,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见图 4、图 5。



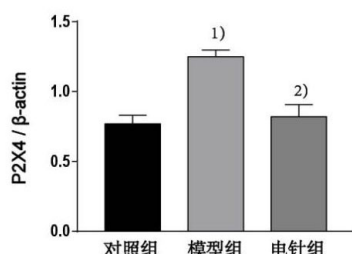
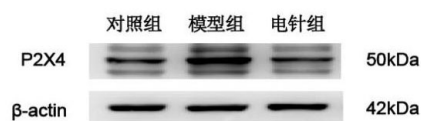
注:与对照组比较 ¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较 ²⁾ $P < 0.01$

图3 各组大鼠热痛阈变化情况



注:与对照组比较 ¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较 ²⁾ $P < 0.01$

图4 各组大鼠脊髓 Iba1 蛋白表达情况



注:与对照组比较 ¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较 ²⁾ $P < 0.05$

图5 各组大鼠脊髓 P2X4R 蛋白表达情况

3 讨论

糖尿病是严重危害人类健康的慢性疾病之一^[19],

糖尿病神经痛(DNP)是其常见的并发症之一^[20]。DNP 在临床上表现为肢体疼痛、感觉减退、麻木、灼热、冰凉等,也可表现为自发性疼痛、痛觉过敏、痛觉超敏,甚至发展至糖尿病足溃疡或需要截肢,严重影响患者生活质量。STZ 可诱发糖尿病^[21],它可通过破坏胰岛β细胞,导致血糖升高^[22]。本实验采用单次腹腔注射 STZ 诱导 DNP 大鼠模型,STZ 注射后大鼠出现体重下降,空腹血糖明显上升,在 STZ 注射 2 周后热痛阈下降,且持续至模后 3 周,说明 DNP 造模成功。

足三里为足阳明胃经的合穴,《灵枢·五邪》:“邪在脾胃,则病肌肉痛,阳气有余,阴气不足,则热中善饥;阳气不足,阴气有余,则寒中肠鸣腹痛;阴阳俱有余,若俱不足,则有寒有热,皆调于三里。”由此可见,除了本经的作用养胃健脾,足三里还可以镇痛、平衡阴阳。有研究证明针刺足三里可以提高痛阈^[23],临床治疗急性肾绞痛^[24]、癌痛^[25]、肩周炎^[26]、三叉神经痛^[27]效果显著。昆仑为足太阳膀胱经的经穴,《针灸大成》中提到“昆仑主腰尻脚气,足腠肿不得履地,𦓐衄,𦓐如结,𦓐如裂,头痛,肩背拘急,咳喘满,腰脊内引痛……”,可见昆仑对身体各部有镇痛作用,临床多用来治疗腰扭伤^[28]、坐骨神经痛^[29]、眉棱骨痛^[30]等,近年来在无痛分娩^[31]方面也取得了成效。更有研究发现,电针下肢穴位镇痛效果比上肢更明显^[32],故本实验选取足三里和昆仑二穴治疗 DNP。研究结果表明,电针可提高 DNP 大鼠的热痛阈。

研究发现鞘内注射小胶质细胞抑制剂米诺环素^[33]和 P2X4R 拮抗剂可抑制脊髓小胶质细胞和 P2X4R 的表达^[4]。小胶质细胞源性脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的合成与释放与 P2X4R 密切相关^[34-35]。周围神经损伤后,P2X4 可通过刺激小胶质细胞释放 BDNF 作用于脊髓背角神经元的酪氨酸激酶 B 受体参与神经痛^[36]。王英等^[37]研究表明,电针能够通过调节神经元内生物活性物质的合成与释放以发挥镇痛效应。ZHENG Y 等^[38]研究还发现电针可通过下调大鼠脊髓 P2X4R 缓解神经病理性疼痛。课题前期研究^[39]表明,电针可能通过抑制 DNP 大鼠脊髓背角小胶质细胞表达和 BDNF 的表达发挥镇痛作用。故本课题进一步探究电针治疗 DNP 除了与下调 DNP 大鼠脊髓小胶质细胞 BDNF 有关以外,是否还与其有效干预脊髓小胶质细胞和 P2X4R 有关。研究结果表明,STZ 注射后模型组大鼠脊髓背角上小胶质细胞和

P2X4 蛋白表达增多,电针可下调其蛋白表达。

综上所述,低频电针能有效改善糖尿病神经痛,可能与其有效干预脊髓小胶质细胞和 P2X4 蛋白表达有关。

参考文献

- [1] 中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会. 糖尿病性周围神经病理性疼痛诊疗专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(8): 561-567.
- [2] KAMIYA H, MURAKAWA Y, ZHANG W, *et al.* Unmyelinated fiber sensory neuropathy differs in type 1 and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005, 21(5): 448-458.
- [3] 吴帮林, 焦洋, 闫诺, 等. 链脲佐菌素诱导大鼠糖尿病周围神经痛模型探讨[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(7): 619-622.
- [4] TEIXEIRA J M, dos SANTOS G G, NEVES A F, *et al.* Diabetes- induced neuropathic mechanical hyperalgesia depends on P2X4 receptor activation in dorsal root ganglia[J]. *Neuroscience*, 2019, 398: 158-170.
- [5] WANG D, COUTURE R, HONG Y. Activated microglia in the spinal cord underlies diabetic neuropathic pain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 728: 59-66.
- [6] BEGGS S, TRANG T, SALTER M W. P2X4R microglia drive neuropathic pain[J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(8): 1068-1073.
- [7] TSUDA M, SHIGEMOTO-MOGAMI Y, KOIZUMI S, *et al.* P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury[J]. *Nature*, 2003, 424(6950): 778-783.
- [8] ZHOU Y F, YING X M, HE X F, *et al.* Suppressing PKC-dependent membrane P2X3 receptor upregulation in dorsal root ganglia mediated electroacupuncture analgesia in rat painful diabetic neuropathy[J]. *Purinergic Signal*, 2018, 14(4): 359-369.
- [9] GARROW A P, XING M, VERE J, *et al.* Role of acupuncture in the management of diabetic painful neuropathy (DPN): A pilot RCT[J]. *Acupunct Med*, 2014, 32(3): 242-249.
- [10] 陈慧娥, 黄明愉, 余文英, 等. 电针夹脊穴后不同时间点 对坐骨神经慢性压迫性损伤大鼠 P2X4、P2X7 蛋白表达的影响[J]. 康复学报, 2018, 28(1): 37-40.
- [11] 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.
- [12] KAUR N, KISHORE L, SINGH R. Chromane isolated from leaves of *dilleniaindica* improves the neuronal dysfunction in STZ-induced diabetic neuropathy[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 206: 19-30.
- [13] OHSAWA M, AASATO M, HAYASHI S S, *et al.* RhoA/Rho kinase pathway contributes to the pathogenesis of thermal hyperalgesia in diabetic mice[J]. *Pain*, 2011, 152(1): 114-122.
- [14] 郭欣, 赖薇, 李艳华, 等. 磷脂酶 cε1 在 1 型糖尿病大鼠病理性神经痛中的作用初探[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(2): 23-28.
- [15] DU J, FANG J, XIANG X, *et al.* Effects of low- and high- frequency electroacupuncture on protein expression and distribution of TRPV1 and P2X3 in rats with peripheral nerve injury[J]. *Acupunct Med*, 2021, 39(5): 478-490.
- [16] 邵昭霞, 费雪瑜, 瞿思颖, 等. 电针对糖尿病神经痛大鼠脊髓背角 NF-κB p65 蛋白的干预作用[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(1): 43-48.
- [17] FEI X Y, HE X F, TAI Z X, *et al.* Electroacupuncture alleviates diabetic neuropathic pain in rats by suppressing P2X3 receptor expression in dorsal root ganglia[J]. *Purinergic Signal*, 2020, 16(4): 491-502.
- [18] 杜俊英, 方剑乔, 梁宜, 等. 大鼠脊髓提取改良法[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(2): 115-116.
- [19] VINIK A I. Diabetic sensory and motor neuropathy[J]. *NEngl J Med*, 2016, 374(18): 1797.
- [20] GUAN Y, DING X, Cheng Y, *et al.* Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: Results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study conducted in China[J]. *Clin Ther*, 2011, 33(2): 159-166.
- [21] RAKIETEN N, RAKIETEN M L, NADKARNI M R. Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917)[J]. *Cancer Chemother Rep*, 1963, 29:

- 91-98.
- [22] JUNOD A, LAMBERT A E, ORCI L, *et al.* Studies of the diabetogenic action of streptozotocin[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1967, 126(1):201-205.
- [23] 金字. 足三里现代医学研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(1):50-51.
- [24] 据保军, 牛琳琳. 针刺内关与足三里治疗急性肾绞痛疗效分析[J]. 中国针灸, 2012, 32(11):975-978.
- [25] 刘晓芳. 吗啡足三里穴位注射止癌痛临床观察[J]. 新中医, 2013, 45(9):128-129.
- [26] 张华, 吴志刚, 徐小玉. 针刺足三里治疗肩周炎 120 例[J]. 井冈山学院学报, 2008, 29(5):101, 111.
- [27] 张银开. 针刺足三里为主治疗原发性三叉神经痛 46 例[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(11):72.
- [28] 张显孝. 针刺昆仑穴治疗急性腰扭伤 110 例[J]. 上海针灸杂志, 1996, 15(S1):215.
- [29] 鲁世君, 朱建春. 654-2 昆仑穴注射治疗坐骨神经痛 97 例[J]. 中国针灸, 1996, 16(8):56.
- [30] 席润成, 胡亚茹, 尹宗强. 昆仑一穴治疗眉棱骨痛 16 例[J]. 中国针灸, 1986, 6(3):41.
- [31] 姚晓玲. 针刺治疗无痛分娩的临床分析[J]. 中国卫生产业, 2014, 11(5):100-101.
- [32] 李娜, 李为民, 陈颖波, 等. 电针对完全弗氏佐剂性小鼠外周慢性炎症痛的缓解作用[J]. 中国针灸, 2008, 28(2):122-126.
- [33] 罗向红, 毛山, 柯昌斌, 等. 鞘内和腹腔注射米诺环素对糖尿病性神经痛大鼠脊髓 P2X₄ 受体表达的影响[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(24):4486-4488.
- [34] COULL J A M, BEGGS S, BOUDREAU D, *et al.* BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain[J]. *Nature*, 2005, 438(7070):1017-1021.
- [35] KONINCK Y D. Altered chloride homeostasis in neurological disorders: A new target[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, 7(1):93-99.
- [36] TSUDA M, TOZAKI-SAITOH H, INOUE K. Purinergic system, microglia and neuropathic pain[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(1):74-79.
- [37] 王英, 夏阳阳, 江茜, 等. 电针对神经病理性痛的镇痛作用[J]. 赣南医学院学报, 2017, 37(3):453-458.
- [38] ZHENG Y, ZHOU Y, WU Q, *et al.* Effect of electroacupuncture on the expression of P2X₄, GABA γ 2 and long-term potentiation in spinal cord of rats with neuropathic pain[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 162:1-10.
- [39] 瞿思颖, 王涵芝, 胡群祺, 等. 电针对糖尿病神经痛模型大鼠痛觉敏化及脊髓小胶质细胞 BDNF 表达的影响[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(3):307-313.

收稿日期 2021-09-30