

文章编号: 1005-0957(2022)06-0622-06

· 综述 ·

基于小胶质信号通路的电针治疗痛性糖尿病周围神经病变研究进展

沈萍¹, 杨婧瑜², 周鑫^{3,4}

(1. 湖州市第一人民医院医疗保健集团八里店院区, 湖州 313028; 2. 湖州市第一人民医院医疗保健集团织里院区, 湖州 313008; 3. 天津中医药大学, 天津 301617; 4. 天津中医药大学第一附属医院, 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193)

【摘要】 研究证实, 小胶质细胞参与了痛性糖尿病周围神经病变(PDPN)的发生发展过程。电针可以调控与PDPN疼痛相关的嘌呤受体 P2X 家族的表达、抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)及 Toll 样受体(TLRs)信号转导通路, 从而抑制小胶质细胞活化, 缓解疼痛过敏。该文归纳了近年来小胶质细胞活化与 PDPN 的关系及电针对小胶质细胞影响的相关研究进展, 以期能为电针防治糖尿病神经痛提供思路。

【关键词】 电针; 小胶质细胞; 糖尿病神经病变; 信号通路; 综述

【中图分类号】 R246.1 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2022.13.0002

近年来, 随着经济发展、人口老龄化问题的加重, 糖尿病患病率不断上升。截至目前, 全球糖尿病患者约有 3.7 亿, 预计 2045 将达到 6.93 亿^[1]。糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病最常见的并发症之一, 其发病率高、致残率高、临床症状多变, 约有半数以上的患者会发生 DPN, 是糖尿病患者截肢的重要原因之一^[2]。痛性糖尿病周围神经病变(painful diabetic peripheral neuropathy, PDPN)是 DPN 中的常见类型, 约有 1/3 的患者会发生 PDPN, 其主要表现为刺痛、灼痛、撕裂痛、电击痛和感觉迟钝, 严重影响着糖尿病患者的生活质量, 给社会和家庭带来了沉重的负担^[3]。

PDPN 疼痛的发病机制错综复杂, 目前的研究认为其主要与相关电压门控离子通道改变、脊髓小胶质细胞的活化、能量代谢障碍、感觉神经元过度兴奋、心理因素等相关^[4]。其中, 脊髓小胶质细胞的活化在 PDPN 的发生发展中扮演着重要角色^[5]。活化后的脊髓小胶质细胞释放各种神经调节剂和神经活性物质, 是 PDPN

疼痛形成的重要原因。近年来, 针对小胶质细胞活化引起的 PDPN 疼痛的研究逐渐增多, 抑制小胶质细胞活化也成了糖尿病神经痛领域研究的热门课题。LIUB 等^[6]研究发现, 电针可抑制大鼠脊髓小胶质细胞活化来缓解神经病理性疼痛。此外, 1 项多中心、随机对照研究表明, 电针对 PDPN 有明显的治疗作用, 能很大程度减轻患者的疼痛程度, 改善患者睡眠状态^[7]。瞿思颖等^[8]研究发现, 脊髓背角小胶质细胞和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)可能参与了大鼠糖尿病神经痛的产生与维持, 电针可能通过减少 DNP 大鼠脊髓背角小胶质细胞表达和 BDNF 的表达产生镇痛作用。电针不良反应小, 是一种值得推广的补充替代疗法。该文就电针对脊髓小胶质细胞在 PDPN 中机制研究的最新进展进行综述, 从脊髓小胶质细胞活化参与 PDPN 的机制、电针调节信号通路转导影响小胶质细胞活化等方面进行总结, 为电针防治痛性糖尿病周围神经病变的实验学研究奠定基础。

基金项目: 浙江省湖州市公益性技术应用研究项目(2018GYB30)

作者简介: 沈萍(1983—), 女, 主治医师, Email:525139112@qq.com

通信作者: 周鑫(1995—), 男, 2019 级硕士生, Email:zhouxin0116@126.com

1 脊髓小胶质细胞活化参与 PDPN 的作用机制

在诸多的发病机制中,小胶质细胞的活化在 PDPN 中的作用越来越受到关注,这一发现为糖尿病周围神经痛的治疗提供了新思路,它的活化参与了糖尿病神经痛的形成。

1.1 小胶质细胞的活化具有特异性

小胶质细胞隶属于单核巨噬细胞家族,在神经免疫中起着重要作用,是最敏感的脑病理感受器,它的长期激活状态能促进炎症反应^[9]。在正常状态下,小胶质细胞处于静止状态,以较高的频率伸缩细胞突起来监测周围环境。一旦检测到大脑损伤或神经系统功能障碍,小胶质细胞会迅速激活,改变其形态和功能迅速做出应答^[10]。激活的小胶质细胞在形态学上表现为细胞体肥大、增厚,突起回缩,细胞数量增加,小胶质细胞标记物[如 CD11b 和离子钙结合衔接分子-1(ionized calcium binding adapter molecule 1, Iba1)]的表达增加^[11]。在功能上,活化的小胶质细胞能迅速增殖、迁移和释放活性氧(reactive oxygen species, ROS),同时也能爆发性分泌大量神经毒素和炎症介质,进一步加重病理损害^[12-13]。在创伤性神经痛中,小胶质细胞和星形胶质细胞分别负责启动疼痛和维持慢性超敏反应。而与创伤性疼痛不同的是,高浓度葡萄糖可改变脊髓局部微环境,促进小胶质细胞的活化。1 项体外研究表明,与低糖相比,高糖体外培养的小胶质细胞通过 ROS、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)和核转录因子(nuclear factor, NF)- κ B 信号通路使原代小胶质细胞培养基中的白细胞介素(interleukin, IL)-8 表达呈时间依赖性上调,提示小胶质细胞被激活,而星形胶质细胞未见激活^[14]。此外,在糖尿病大鼠中,持续异常激活的小胶质细胞能维持长达 6 个月,而星形胶质细胞的数量反而减少^[15]。TSUDA M 等^[16]研究发现,在链脲霉素(streptozotocin, STZ)诱导后第 28 天的糖尿病大鼠脊髓上,星形胶质细胞的标记物神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)与对照组相比并无显著性差异;而小胶质细胞的标记物 Iba1、补体受体-3 的单克隆抗体(clone name of monoclonal antibody of complement receptor type 3, OX-42)的免疫荧光强度与对照组相比明显增强,鞘内注射细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的抑制剂(U0126)可以减轻长期触觉异常性疼痛。以上证据均表明了在高

血糖状态下,小胶质细胞的活化具有特异性。

1.2 活化的小胶质细胞参与疼痛过敏的产生

随着表型的改变,激活的小胶质细胞释放各种神经调节剂和神经活性物质,如 ROS、一氧化氮(nitric oxide, NO)、过氧亚硝酸盐(peroxynitrite)、前列腺素(prostaglandins)和促炎细胞因子。该过程产生的 NO 可以在突触后神经元传递痛信息,也可以扩散至突触前的终末激活下游的信号转导系统,从而增加突触前神经递质的释放。同时,该过程伴随丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)的磷酸化,产生一系列胞内外信号转导,如 p38 MAPK, ERK 和 c-Jun N 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK),均参与了疼痛过敏的产生^[17-18]。相关报道证实了 STZ 诱导的糖尿病小鼠中脊髓小胶质细胞发生活化,且机械性异常性疼痛和热痛觉过敏与小胶质细胞的活化是同步进行,说明糖尿病性疼痛的产生与脊髓小胶质细胞的活化有关。大鼠脊髓中 IL-1 β 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 表达增加,给予小胶质细胞抑制剂后,可抑制 IL-1 β 和 TNF- α 的增加以及大鼠的热和机械超敏反应,这表明机械性异常性疼痛和热痛觉过敏与脊髓背角中持续活化的小胶质细胞有关,抑制小胶质细胞活化可减轻热和机械超敏反应^[15, 19]。罗向红等^[20]也通过比较注射小胶质细胞特异性抑制剂米诺环素后经典疼痛传导通路中的神经递质 P 物质及小胶质细胞标志性蛋白补体受体-3(complement receptor type 3, CR3)表达的变化,发现注射米诺环素后,CR3 表达减弱,脊髓背角 P 物质含量明显增加,大鼠疼痛阈值回升,说明 PDPN 的形成依赖于脊髓内激活的小胶质细胞。P 物质作为神经源性疼痛的重要介质,在该病的治疗中同样发挥重要作用。

1.3 小胶质细胞参与 PDPN 疼痛的信号通路

小胶质细胞的活化必须是依赖细胞间信号传递作用而产生。在小胶质细胞活化过程中,表面多种活性“标记”蛋白的表达发生变化,包括 Toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)、p38 MAPK、P2X 受体等,这些蛋白表达的改变与 PDPN 的形成、持续和发展具有密切联系。

1.3.1 TLRs 信号通路

TLRs 是一种模式识别受体,属于 I 型跨膜糖蛋白,在大脑中主要存在于小胶质细胞、星形胶质细胞^[21]。

在细胞炎症模型中, TLR4/MAPKs 信号通路被发现参与激活小胶质细胞, 最终导致神经元炎性损害和神经病理疼痛的产生。而特异性抗 TLR4 抗体可以部分阻断脑的神经炎症过程, 降低小胶质细胞的活化, 减少促炎因子 TNF- α 和 IL- β 的表达^[22]。选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂度洛西汀通过下调脊髓背角 TLR4 表达, 减轻大鼠糖尿病神经病理性疼痛^[23]。

1.3.2 p38 MAPK 信号通路

p38 MAPK 信号途径是 MAPKs 家族中重要的组成部分, 有 α 、 β 、 γ 和 δ 4 种异构形式。其中, p38 α 主要在小胶质细胞表达, p38 β 主要作用于星形胶质细胞^[24]。活化的 p38 是小胶质细胞合成和释放细胞因子必须的, p38 MAPK 的激活是糖尿病神经病变的重要途径。CHENG K I 等^[15]研究表明, 在 DNP 动物模型中, 脊髓活化小胶质细胞中磷酸化 p38 的表达增加可持续 6 个月。YAMAGATA R 等^[25]使用 ob/ob 2 型糖尿病小鼠模型, 以 p38 MAPK 诱发神经病理性疼痛, 在注射 p38 MAPK 抑制剂(SB203580)后, 疼痛明显减轻, 表明 p38 介导了 PDPN 疼痛产生。

1.3.3 P2X 受体信号通路

P2X 受体是 1 种三磷酸腺苷 (adenosine 5'-triphosphate, ATP) 的配体门控性离子通道受体, P2X 受体家族共有 7 种亚型 (P2X1~P2X7), 其中与神经性疼痛的传导密切相关的是 P2X3、PRX4、P2X7^[26]。P2X4 受体仅由小胶质细胞表达, 在神经元细胞以及星形胶质细胞上都不存在^[27]。TEIXEIRA J M 等^[28]研究证实背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG) 表达的 P2X4 受体参与了糖尿病诱导的大鼠神经病理性机械痛觉过敏, 而注射 P2X4 受体拮抗剂 (PSB-15417) 可逆转这一过程。在中枢神经系统中, P2X7 受体主要在小胶质细胞中表达。P2X7 受体可与胞外 ATP 受体结合可逆开启离子通道, 引起 Ca²⁺、Na⁺ 内流和 K⁺ 外流。NI C M 等^[29]发现, P2X7 受体主要在脊髓背角 (spinal dorsal horn, SDH) 的小胶质细胞中表达, 其参与了 STZ 诱导的小鼠糖尿病早期机械痛性神经病变。在痛阈下降期鞘内给予 P2X7 受体拮抗剂 (A740003) 可抑制糖尿病小鼠的痛行为。此外, P2X7 受体基因敲除的糖尿病小鼠早期机械痛阈值下降的时间延迟, 程度减轻。URSU D 等^[30]研究证实了编码通道蛋白 P2X7 的基因 P2RX7 的单核苷酸多态性与糖尿病神经病理性疼痛有关, 其功能的获得与缺失和实际通道蛋白的表达有关。KATAOKA A 等^[31]

报道了在大鼠糖尿病模型中, 外源性高浓度 ATP 通过激活 P2X7 受体诱导活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activating T cell, NFAT) 的活化, 继而促进小胶质细胞中 CC 趋化因子配体 3 (CC-chemokine ligand 3, CCL3) 的释放, 导致大鼠机械性痛觉超敏。P2X3 受体主要在 DRG 中的初级感觉神经元中表达, 其参与多种神经性疼痛的传导^[32]。MIGITA K 等^[33]研究发现, DPN 小鼠模型中, DRG 神经元 P2X3 受体 mRNA 水平显著升高, 而注射 P2X 受体拮抗剂 (PPADS 和 TNP-ATP) 可抑制机械性痛觉异常, 表明 P2X3 受体在 PDPN 中起了关键作用。目前尚无直接证据表明 P2X3 受体参与 PDPN 与小胶质细胞的激活是否有联系。

2 电针调节信号通路转导影响小胶质细胞活化

针刺镇痛有着几千年的临床实践经验, 我国现存最早的一部针灸学专著《针灸甲乙经》中就有“目痛瞑, 头痛, 龋齿, 合谷全之”的记载。电针是在针刺的基础上辅以电刺激, 在针刺入腧穴得气后, 在针上通以微量电流波起到持续刺激穴位的作用。现代研究发现, 电针对小胶质细胞的活化具有明显的抑制作用。

2.1 电针抑制小胶质细胞活化的实验学研究

李思思等^[34]使用神经病理性疼痛大鼠模型, 电针足三里、阳陵泉后痛阈显著上升, 小胶质细胞及 BDNF 蛋白表达明显减少, 说明电针对神经病理性疼痛的镇痛效果可能是通过抑制大鼠脊髓中小胶质细胞活化从而减少 BDNF 的表达产生作用。侯燕红等^[35]研究发现, 电针刺激可能是通过下调大鼠脊髓背角细胞中糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 表达, 抑制小胶质细胞活化, 减少炎性介质释放, 达到缓解慢性炎性疼痛的治疗效果。

2.2 电针对小胶质细胞参与 PDPN 疼痛相关信号通路的干预作用

脊髓小胶质细胞的活化是糖尿病周围神经痛形成的主要原因之一, 神经递质 P2X 受体及信号转导通路 p38 MAPK、TLRs 被认为与小胶质细胞活化及 PDPN 神经病理性疼痛的产生及持续具有密切联系, 而电针可以改变 P2X 受体的表达、抑制 p38 MAPK 及 TLRs 信号转导通路, 从而使脊髓小胶质细胞的活性发生了改变, 缓解糖尿病周围神经痛。

2.2.1 电针对 TLRs 信号通路的影响

赵鸿娣等^[36]使用脊髓损伤小鼠模型, 探讨电针在

小鼠运动功能修复中的抗炎机制。发现电针治疗能有效促进脊髓损伤小鼠急性期运动功能的修复,其机制可能与下调炎症因子高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box-1, HMGB1)、TLR4 及 Iba1 的表达水平,抑制小胶质细胞过度激活有关。ZHAO Y X 等^[37]研究发现电针通过抑制脊髓小胶质细胞活化和 TLR4/NF- κ B 信号通路减轻紫杉醇诱导的神经性疼痛。但是,目前尚未有电针抑制 TLRs 信号通路、抑制小胶质细胞活化以治疗糖尿病神经痛的直接研究。

2.2.2 电针对 p38 MAPK 信号通路的影响

小胶质细胞的活化参与了 PDPN 疼痛的形成,这与小胶质细胞活化后发生 MAPKs 的磷酸化,产生一系列胞内外信号转导等有关。在出现疼痛的动物中,可在其小胶质细胞中发现 MAPKs 磷酸化。p38 MAPK 信号通路通常由细胞应激和促炎细胞因子激活,在炎症反应中发挥关键作用^[38]。可以通过抑制 p38 MAPK 的活性,降低炎症反应,抑制脊髓小胶质细胞激活,从而缓解疼痛过敏。ZHONG Y 等^[39]通过实验证明在应用 p38 MAPK 抑制剂后,大鼠炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达下降,疼痛反应减轻,这表明 p38 MAPK 抑制剂可调控炎症细胞因子的合成与释放,能够有效地缓解炎症。电针可通过多种环节抑制炎症疼痛引起的小胶质细胞激活^[40]。研究发现,电针可产生与 p38 MAPK 抑制剂类似的炎症抑制反应,可抑制促炎性因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达,降低胶质细胞标记蛋白如 GFAP、Iba1 的含量,从而抑制其活性^[41]。杨欢^[42]发现电针刺刺激足三里和三阴交能提高糖尿病神经病理性疼痛大鼠的痛阈,其机制可能与抑制脊髓 p38 MAPK 的表达有关。LIANG Y 等^[43]证实了电针抗痛觉过敏的中心机制与 p38 MAPK 表达减少有关,他们还发现电针干预后,小胶质细胞特异性表达的 OX-42 含量显著降低。

2.2.3 电针对 P2X 受体的调节作用

脑导水管周围灰质 (periaqueductal gray, PAG) 位于中脑的腹侧被盖区,是聚集在中脑导水管周围的神经细胞构成的灰质,是机体疼痛调制系统的重要位置,具有对疼痛的下行调控功能。研究发现,PAG 中存在 P2X7 受体的表达,且 P2X7 受体参与了慢性神经病理性疼痛在中脑节段的调控^[44]。XU J 等^[45]研究发现,电针疗法显著提高了疼痛阈值,抑制脊髓 P2X7 受体阳性 (P2X7R⁺) 小胶质细胞活化,继而抑制其介导的 IL-1 β 和 IL-18 的过表达来缓解神经损伤诱导的触觉异常性

疼痛和热痛觉过敏。CHEN X M 等^[46]证明神经损伤后过量释放的干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 会激活脊髓小胶质细胞,表达 P2X4 受体 (P2X4R⁺) 的小胶质细胞是神经损伤诱导的疼痛超敏反应发病机制中的关键细胞中介。而电针疗法能显著抑制神经损伤引起的 IFN- γ 释放并随后降低 P2X4 受体表达来改善周围神经损伤后的触觉异常性疼痛。

3 讨论

小胶质细胞的活化在 PDPN 中扮演着重要角色。高浓度葡萄糖可以改变脊髓局部微环境,促进小胶质细胞的活化。而激活的小胶质细胞合成并释放神经活性分子和促炎细胞因子,诱导脊髓伤害性感受神经元过度兴奋,致使 PDPN 的进一步加重,形成恶性循环^[16]。小胶质细胞激活依赖于体内多种蛋白传递信息,包括 TLRs、P2X 受体、p38 MAPK 等。PDPN 发生时,这些蛋白的表达均发生了改变,且这种变化与小胶质细胞的激活存在联系。电针是在针刺的基础上辅以电刺激,在针上通以微量电流波起到持续刺激穴位的作用。文章列举的诸多研究表明,电针对于糖尿病神经病理性疼痛具有显著的治疗作用,其机制可能与调节 TLRs、P2X 受体、p38 MAPK 等信号通路,抑制小胶质细胞的激活有关。

从目前的研究来看,基于小胶质信号通路的电针治疗 PDPN 的研究不多,尚且存在着一些不足,①此项研究大多停留在动物实验层面,缺乏大样本、多中心的临床研究。②诸多基础研究中,仅阐明干预方法,未进一步说明电针取穴及刺激量。而腧穴的选择和刺激量是临床取得疗效的关键因素。笔者认为,今后可以在探明最佳穴位与机制的基础上,进行标准化随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs) 研究,并开展系统评价,夯实电针治疗 PDPN 的循证学依据。将取得较好疗效的临床取穴处方应用于基础,研究探索其内在机制。同时,可逐步探索有效刺激强度的评价指标,规范腧穴的选择。总之,电针疗法治疗 PDPN 具有可行性,其临床应用前景广阔,实用性高,值得临床推广。

参考文献

- [1] COLE J B, FLOREZ J C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7): 377-390.

- [2] SELVARAJAH D, KAR D, KHUNTI K, *et al.* Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(12):938-948.
- [3] DUARTE R V, ANDRONIS L, LENDERS M W, *et al.* Quality of life increases in patients with painful diabetic neuropathy following treatment with spinal cord stimulation[J]. *Qual Life Res*, 2016, 25(7):1771-1777.
- [4] FELDMAN E L, NAVE K A, JENSEN T S, *et al.* New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain[J]. *Neuron*, 2017, 93(6):1296-1313.
- [5] 李婷, 陈旭辉, 张玥, 等. 糖尿病周围神经病变及痛性糖尿病神经病变机制新方向[J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(9):643-647.
- [6] LIU B, LONG W, WANG R R. Electroacupuncture alleviates neuropathic pain by modulating Th2 infiltration and inhibiting microglial activation in the spinal cord of rats with spared nerve injury[J]. *World J Tradit Chin Med*, 2020, 6(4):448-455.
- [7] SHIN K M, LEE S, LEE E Y, *et al.* Electroacupuncture for painful diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, assessor-blinded, controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(10):e141-e142.
- [8] 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.
- [9] KIM J D, YOON N A, JIN S, *et al.* Microglial UCP2 Mediates Inflammation and Obesity Induced by High-Fat Feeding[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5):952-962.
- [10] WANG D, COUTURE R, Hong Y. Activated microglia in the spinal cord underlies diabetic neuropathic pain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 728:59-66.
- [11] TSUDA M. Microglia in the spinal cord and neuropathic pain[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(1):17-26.
- [12] ŠIŠKOVÁ Z, TREMBLAY MÈ. Microglia and synapse: interactions in health and neurodegeneration[J]. *Neural Plast*, 2013, 2013:425845.
- [13] 俞晓燕, 赵玉武. 小胶质细胞在糖尿病神经病理性疼痛中的作用研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(8):524-526.
- [14] QUAN Y, DU J, WANG X. High glucose stimulates GRO secretion from rat microglia via ROS, PKC, and NF-kappaB pathways[J]. *J Neurosci Res*, 2007, 85(14):3150-3159.
- [15] CHENG K I, WANG H C, CHUANG Y T, *et al.* Persistent mechanical allodynia positively correlates with an increase in activated microglia and increased P-p38 mitogen-activated protein kinase activation in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Eur J Pain*, 2014, 18(2):162-173.
- [16] TSUDA M, UENO H, KATAOKA A, *et al.* Activation of dorsal horn microglia contributes to diabetes-induced tactile allodynia via extracellular signal-regulated protein kinase signaling[J]. *Glia*, 2008, 56(4):378-386.
- [17] 董正, 崔媛媛, 梁宸, 等. 糖尿病神经病理性痛分子机制的研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2015, 31(1):121-124.
- [18] ZHANG T T, XUE R, FAN S Y, *et al.* Ammoxetine attenuates diabetic neuropathic pain through inhibiting microglial activation and neuroinflammation in the spinal cord[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):176.
- [19] PABREJA K, DUA K, SHARMA S, *et al.* Minocycline attenuates the development of diabetic neuropathic pain: possible anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 661(1-3):15-21.
- [20] 罗向红, 毛山, 刘菊英, 等. 脊髓小胶质细胞在糖尿病神经痛形成中的作用[J]. 湖北医药学院学报, 2010, 29(5):397-400, 491.
- [21] FERNÁNDEZ-CALLE R, VICENTE-RODRÍGUEZ M, GRAMAGE E, *et al.* Pleiotrophin regulates microglia-mediated neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):46.
- [22] 李海霞, 李映霞, 程芸, 等. Toll 样受体 4 在帕金森病中的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(4):744-751.
- [23] 陈文君, 周冬梅, 苗蓓, 等. 度洛西汀对糖尿病神经病理性痛大鼠脊髓背角 Toll 样受体 4 表达的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(12):1452-1455.
- [24] 李国辉, 王耀辉. p38 信号通路与缺血性脑卒中[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(7):779-780.
- [25] YAMAGATA R, NEMOTO W, NAKAGAWASAI O, *et*

- al. Downregulation of spinal angiotensin converting enzyme 2 is involved in neuropathic pain associated with type 2 diabetes mellitus in mice[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 174:113825.
- [26] 刘艳, 邓学军, 宋鹏辉, 等. P2X 受体的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2015, 44(6):741-744.
- [27] 宫庆娟, 汪红华, 梁颖, 等. 脊髓小胶质细胞 P2X4 受体在 rTNF 诱导的病理性疼痛中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(5):834-838.
- [28] 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.
- [29] NI C M, SUN H P, XU X, et al. Spinal P2X7R contributes to streptozotocin-induced mechanical allodynia in mice[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2020, 21(2):155-165.
- [30] URSU D, EBERT P, LANGRON E, et al. Gain and loss of function of P2X7 receptors: mechanisms, pharmacology and relevance to diabetic neuropathic pain[J]. *Mol Pain*, 2014, 10:37.
- [31] KATAOKA A, TOZAKI-SAITOH H, KOGA Y, et al. Activation of P2X7 receptors induces CCL3 production in microglial cells through transcription factor NFAT[J]. *J Neurochem*, 2009, 108(1):115-125.
- [32] WIRKNER K, SPERLAGH B, ILLES P. P2X3 receptor involvement in pain states[J]. *Mol Neurobiol*, 2007, 36(2):165-183.
- [33] MIGITA K, MORIYAMA T, KOGUCHI M, et al. Modulation of P2X receptors in dorsal root ganglion neurons of streptozotocin-induced diabetic neuropathy[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 452(2):200-203.
- [34] 李思思, 谷鹏鹏, 屠文展, 等. 电针对神经病理性疼痛大鼠脊髓小胶质细胞活化的影响[J]. 中国针灸, 2017, 37(4):411-416.
- [35] 侯燕红, 张义丹, 林彩虹, 等. 电针刺激对炎性痛大鼠脊髓背角小胶质细胞活化的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2020, 36(2):189-194.
- [36] 赵鸿娣, 黄思琴, 唐成林, 等. 电针对脊髓损伤小鼠炎性因子高迁移率族蛋白 B1 及 Toll 样受体 4 表达的影响[J]. 针刺研究, 2021, 46(4):259-265.
- [37] ZHAO Y X, YAO M J, LIU Q, et al. Electroacupuncture Treatment Attenuates Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain in Rats via Inhibiting Spinal Glia and the TLR4/NF- κ B Pathway[J]. *J Pain Res*, 2020, 13:239-250.
- [38] HSIEH Y Y, SHEN C H, HUANG W S, et al. Resistin-induced stromal cell-derived factor-1 expression through Toll-like receptor 4 and activation of p38 MAPK/NF- κ B signaling pathway in gastric cancer cells[J]. *J Biomed Sci*, 2014, 21(1):59.
- [39] ZHONG Y, HUANG Y, HU Y, et al. SFKs/p38 Pathway is involved in radicular pain by promoting spinal expression of pro-inflammatory cytokines in a rat model of lumbar disc herniation[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2019, 44(19):E1112-E1121.
- [40] LIN L, SKAKAVAC N, LIN X, et al. Acupuncture-induced analgesia: The role of microglial inhibition[J]. *Cell Transplant*, 2016, 25(4):621-628.
- [41] 李媛, 吴凡, 程珂, 等. 针刺对炎性疼痛的镇痛机制[J]. 针刺研究, 2018, 43(8):467-475.
- [42] 杨欢. 电针刺刺激对糖尿病神经病理性疼痛大鼠脊髓 p38MAPK 的影响[D]. 南昌:南昌大学, 2016.
- [43] LIANG Y, DU J Y, QIU Y J, et al. Electroacupuncture attenuates spinal nerve ligation-induced microglial activation mediated by p38 mitogen-activated protein kinase[J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(9):704-713.
- [44] 程祝强, 章洁, 陈浩飞, 等. 中脑导水管周围灰质中 P2X7R 调控慢性神经病理性疼痛的研究[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(3):284-287.
- [45] XU J, CHEN X M, ZHENG B J, et al. Electroacupuncture relieves nerve injury-induced pain hypersensitivity via the inhibition of spinal P2X7 receptor-positive microglia[J]. *Anesth Analg*, 2016, 122(3):882-892.
- [46] CHEN X M, XU J, SONG J G, et al. Electroacupuncture inhibits excessive interferon- γ evoked up-regulation of P2X4 receptor in spinal microglia in a CCI rat model for neuropathic pain[J]. *Br J Anaesth*, 2015, 114(1):150-157.