

初级体感皮层星形胶质细胞参与电针治疗炎性痛的实验研究

谢创波^{1,2}, 艾娟¹, 李向宇¹, 赵高峰¹, 许能贵²

1. 广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510006

2. 广州中医药大学针灸康复临床医学院华南针灸研究中心, 广东 广州 510006

[摘要] 目的: 观察操纵初级体感皮层星形胶质细胞对电针治疗炎性痛的影响, 探讨电针镇痛的可能机制。方法: 实验一, 将 32 只 C57 雄性小鼠随机分为 4 组: 空白对照组、模型组、假电针组和电针组, 每组 8 只。在小鼠左后足底注射完全氟氏佐剂 (CFA) 建立炎性痛模型。成模后, 电针组进行电针治疗, 针刺患侧环跳穴和阳陵泉穴, 频率 2 Hz, 电流 1 mA, 每天 30 min, 连续 7 d。造模前 1 d、造模后 1 d 和电针第 1、3、5、7 天进行机械痛阈值 (PWT) 和热痛阈值 (TL) 检测。实验二, 将 32 只 C57 雄性小鼠随机分为 4 组: 模型组、星形胶质细胞抑制组、电针组和星形胶质细胞抑制复合电针组, 每组 8 只。所有小鼠进行 CFA 造模, 成模后星形胶质细胞抑制组和星形胶质细胞抑制复合电针组在右侧初级体感皮层后肢区 (S1HL 脑区) 注射 L- α -氨基己二酸 (星形胶质细胞选择性胶质毒剂) 实现特异性抑制星形胶质细胞, 模型组和电针组注射人工脑脊液。脑区注射 3 d 后, 电针组和星形胶质细胞抑制复合电针组进行电针治疗, 方案同实验一。检测造模前 1 d、造模后 1 d 和电针第 1、3、5、7 天 PWT 和 TL, 观察抑制星形胶质细胞对炎性痛小鼠痛阈和电针镇痛效果的影响。实验三, 将 16 只 C57 雄性小鼠随机分为 2 组: 化学遗传激活组和化学遗传对照组, 每组 8 只。2 组小鼠均在右侧 S1HL 脑区注射化学遗传病毒, 3 周后进行 CFA 造模, 成模后进行电针治疗, 方案同实验一。化学遗传激活组在每次电针前 40 min 腹腔注射 N-氧化氯氮平 (CNO), 对照组腹腔注射等体积 0.9% 氯化钠溶液。检测造模前 1 d、造模后 1 d 和电针第 1、3、5、7 天 PWT 和 TL, 观察激活星形胶质细胞对电针镇痛效果的影响。结果: 实验一, 造模 24 h 后, 除空白对照组外, 各组小鼠 PWT 和 TL 均较前显著下降 ($P < 0.05$), 提示造模成功。与模型组比较, 电针组电针治疗第 3、5、7 天 PWT 均显著上升 ($P < 0.05$), 电针治疗第 3、5、7 天 TL 均显著上升 ($P < 0.05$)。实验二, 与模型组比较, 星形胶质细胞抑制组显著提高了炎性痛小鼠的 PWT 和 TL ($P < 0.05$), 并可维持至电针第 7 天。电针第 5、7 天, 星形胶质细胞抑制加电针组与电针组炎性痛小鼠 PWT 和 TL 均无显著差异 ($P > 0.05$)。电针第 7 天, 与星形胶质细胞抑制组比较, 星形胶质细胞抑制加电针组 PWT 和 TL 显著升高 ($P < 0.05$)。实验三, 与造模后疼痛阈值比较, 化学遗传对照组小鼠疼痛阈值在电针第 3、5、7 天均显著提高 ($P < 0.05$)。与化学遗传对照组比较, 化学遗传激活组小鼠疼痛阈值在电针第 3、5、7 天均显著降低 ($P < 0.05$)。结论: 电针环跳穴和阳陵泉穴可以有效治疗炎症性疼痛, 抑制初级体感皮层星形胶质细胞可以模拟电针镇痛的效应, 而激活初级体感皮层星形胶质细胞可以翻转电针镇痛作用, 提示初级体感皮层星形胶质细胞参与了电针治疗炎症性疼痛的机制。

[关键词] 电针; 初级体感皮层; 星形胶质细胞; 炎性痛; 化学遗传学

[中图分类号] R245.31 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 09-0191-07

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.09.040

Experimental Study on the Involvement of Astrocytes in Primary Somatosensory Cortex in the Treatment of Inflammatory Pain by Electroacupuncture

XIE Chuangbo, AI Juan, LI Xiangyu, ZHAO Gaofeng, XU Nenggui

Abstract: Objective: To observe the effect of inhibition or activation of astrocytes in primary

[收稿日期] 2022-11-08

[修回日期] 2023-02-20

[基金项目] 广东省中医院内科科研启动项目 (DF01301); 广州中医药大学“双一流”与高水平大学学科协同创新团队项目 (2021XK01)

[作者简介] 谢创波 (1988-), 男, 住院医师, E-mail: xiechuangbo@126.com。

[通信作者] 许能贵 (1964-), 男, 教授, E-mail: ngxu8018@163.com。

somatosensory cortex on analgesia effect of electroacupuncture on inflammatory pain and explore the potential mechanism of electroacupuncture analgesia. **Methods:** Experiment 1, 32 male C57 mice were randomly divided into 4 groups: sham-CFA group, CFA group, CFA + sham-EA group and CFA + EA group, with 8 mice in each group. A model of inflammatory pain was established by subcutaneous injection of Complete Freund's Adjuvant (CFA) into the left posterior pelma. After the establishment of the model, electrical acupuncture was performed on the mice in CFA + EA group at "Huantiao (GB30)" and "Yanglingquan (GB34)" points on the left leg for 7 consecutive days, 30 minutes each time, with the parameter of 2 Hz and 1 mA. The paw withdrawal threshold (PWT) and the thermal latency (TL) were detected one day before and one day after modeling and on the day 1, 3, 5, 7 of electroacupuncture treatment. Experiment 2, 32 male C57 mice were randomly divided into 4 groups: CFA + aCSF group, CFA + L- α -AAA group, CFA + aCSF + EA group and CFA + L- α -AAA + EA group, with 8 mice in each group. All mice underwent CFA modeling. After modeling, CFA + L- α -AAA group and CFA + L- α -AAA + EA group were injected with L- α -aminoadipic acid (an astrocyte-selective gliotoxin) to achieve specific inhibition of astrocytes in the hindlimb region of the right primary somatosensory cortex (S1HL), while CFA + aCSF group and CFA + aCSF + EA group were injected with artificial cerebrospinal fluid. Three days after brain injection, the CFA + aCSF + EA group and CFA + L- α -AAA + EA group were given electroacupuncture therapy, with the protocol of experiment 1. PWT and TL were detected one day before and one day after modeling and on the day 1, 3, 5, 7 of electroacupuncture treatment. Experiment 3, 16 male C57 mice were randomly divided into two groups: CFA + EA + CNO group (chemogenetic activation group) and CFA + EA + saline group (chemogenetic control group), with 8 mice in each group. Mice in both groups were injected with recombinant adeno-associated virus in the right S1HL region, and 3 weeks later, CFA modeling was performed. Electroacupuncture treatment was performed followed the protocol of experiment 1. The CFA + EA + CNO group was intraperitoneally injected with Clozapine N-oxide (CNO) 40 minutes before electroacupuncture, while the CFA + EA + saline group was intraperitoneally injected with equal volume of normal saline. PWT and TL were detected one day before and one day after modeling and on the day 1, 3, 5, 7 of electroacupuncture treatment. **Results:** Experiment 1, 24 hours after modeling, PWT and TL were significantly decreased in all groups except sham-CFA group ($P < 0.05$), indicating that model had been successfully established. Compared with CFA group, the PWT of CFA + EA group was significantly increased on the third, fifth and seventh day after electroacupuncture treatment ($P < 0.05$) and the TL was significantly increased on the third, fifth and seventh day of electroacupuncture treatment ($P < 0.05$). Experiment 2, compared with CFA + aCSF group, PWT and TL were significantly increased in CFA + L- α -AAA group ($P < 0.05$), and last from the day 1 to the day 7 of electroacupuncture. On the fifth and seventh day of electroacupuncture, there were no significant differences in PWT and TL between CFA + L- α -AAA + EA group and CFA + EA group ($P > 0.05$). On the day 7 of electroacupuncture, compared with CFA + L- α -AAA group, PWT and TL were significantly increased in CFA + L- α -AAA + EA group ($P < 0.05$). Experiment 3, compared with the pain threshold after modeling, the PWT and TL of CFA + EA + saline group were significantly increased at the day 3, 5, 7 of electroacupuncture ($P < 0.05$). Compared with CFA + EA + saline group, the PWT and TL of CFA + EA + CNO group were significantly decreased at the day 3, 5, 7 of electroacupuncture ($P < 0.05$). **Conclusion:** Electroacupuncture can effectively relieve CFA-induced inflammatory pain, inhibition of astrocytes in primary somatosensory cortex can simulate the analgesia effect of electroacupuncture, while chemogenetic activation of astrocytes in primary somatosensory cortex can reverse the analgesic effect of electroacupuncture, suggesting that primary somatosensory cortex

astrocytes are involved in the treatment of inflammatory pain by electroacupuncture.

Keywords: Electroacupuncture; Primary somatosensory cortex; Astrocyte; Inflammatory pain; Chemogenetics

电针(EA)镇痛效果确切,临床应用广泛,但其机制仍未完全阐明。一直以来,研究者们认为电针镇痛主要与疼痛神经传导通路上相关神经元的活动变化有关^[1-2]。近年来,星形胶质细胞在疼痛的发生和调控中的作用被越来越多的研究者所报道^[3-5]。多项研究表明,电针可以通过抑制脊髓星形胶质细胞的活化而发挥镇痛作用^[6-8]。在疼痛传入通路的大脑皮层感觉区域——初级体感皮层中,星形胶质细胞也参与了疼痛的形成^[9]。然而,初级体感皮层星形胶质细胞是否在电针镇痛中发挥作用仍未见报道。本研究旨在通过观察初级体感皮层星形胶质细胞在电针治疗炎症性疼痛中的作用,探讨初级体感皮层星形胶质细胞是否参与电针镇痛,探索电针镇痛的可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选取健康 SPF 级 8~12 周雄性 C57 小鼠 80 只,体质量(25±3)g,购自广东至远生物医药科技有限公司,合格证号为 SCXK(粤)2021-0057。饲养于光照与黑暗各 12 h 循环交替,温度控制在(23±1)℃的环境中,自由摄食和饮水。本动物实验经广州中医药大学实验动物伦理委员会批准(No.20220629001),在广州中医药大学华南针灸研究中心完成。

1.2 实验分组与造模 本研究分 3 部分实验。实验一为电针治疗炎症性疼痛效果的观察,将实验小鼠随机分为 4 组(每组 8 只):空白对照组(ShamCFA 组)、模型组(CFA 组)、假电针组(CFA+ShamEA 组)和电针组(CFA+EA 组)。除 ShamCFA 组外,其余 3 组均在异氟烷麻醉下于左后足底缓慢注射完全弗氏佐剂(CFA) 20 μL。ShamCFA 组以相同方法注射等体积 0.9%氯化钠溶液。实验二为观察抑制星形胶质细胞对小鼠痛阈及电针镇痛效果的影响,将实验小鼠随机分为 4 组(每组 8 只):模型组(CFA+aCSF 组)、星形胶质细胞抑制组(CFA+L-α-AAA 组)、电针组(CFA+aCSF+EA 组)和星形胶质细胞抑制复合电针

组(CFA+L-α-AAA+EA 组),各组 CFA 造模方法同实验一。实验三为观察激活星形胶质细胞对电针镇痛效果的影响,将实验小鼠随机分为 2 组(每组 8 只):化学遗传激活组(CFA+EA+CNO 组)和化学遗传对照组(CFA+EA+Saline 组),2 组均需造模,方法同实验一。

1.3 穴位选取及电针 本实验中电针穴位为左下肢“环跳”穴和“阳陵泉”穴,按照中国中医药出版社《实验针灸学》定位,分别为后肢髋关节上缘 0.3 cm 处和后肢腓骨小头前下方凹陷处。电针时将华佗牌无菌针灸针(苏州医疗用品厂有限公司,规格:0.25 mm×13 mm)刺入皮肤 2~3 mm,电针参数为频率 2 Hz、电流 1 mA,每次 30 min,连续 7 d。实验一中空白对照组和模型组不进行电针,假电针组仅将针灸针刺入皮下,不通电。实验一和实验三小鼠在造模后第 2 天进行电针治疗。实验二所有小鼠在药物注射 3 d 后进行电针治疗。

1.4 立体定位注射与化学遗传操纵 实验二中所有小鼠在 CFA 造模后第 2 天进行脑区药物注射。在异氟烷麻醉下,CFA+L-α-AAA 组和 CFA+L-α-AAA+EA 组注射星形胶质细胞选择性胶质毒素 L-α-氨基己二酸(L-α-AAA)(上海西格玛奥德里奇贸易有限公司,货号 A7275),使用人工脑脊液(aCSF)配制为 0.1 mol/L,注射区域为初级体感皮层后肢区(S1HL),坐标为(AP -0.5 mm, ML -1.75 mm),注射深度为硬脑膜下 0.65 mm,注射量为 1 μL,CFA+aCSF 组和 CFA+aCSF+EA 组仅注射等量人工脑脊液。

实验三中所有小鼠在 CFA 造模前 3 周进行病毒注射。2 组小鼠均在异氟烷麻醉下注射化学遗传激活病毒 rAAV-GfaABC1D-hM3D(Gq)-mCherry, AAV2/5(武汉枢密脑科学技术有限公司,批次 5-1169-K210810,滴度 5.31E+12 vg/mL)。注射区域和深度同实验二,病毒注射量为 200 nL,注射速度 40 nL/min。CFA+EA+CNO 组在每次电针前 40 min 按 1 mg/kg 腹腔注射 N-氧化氯氮平(CNO)(武汉枢密脑科学技

限公司, 批次 CNO-220412)以特异性激活初级体感皮层星形胶质细胞。CFA+EA+Saline 组电针前 40 min 腹腔注射等量 0.9%氯化钠溶液。

1.5 疼痛阈值检测 本实验分别使用 VonFrey 电子测痛仪(深圳市瑞沃德生命科技有限公司)和红外热痛测试仪(深圳市瑞沃德生命科技有限公司)进行机械痛阈值(PWT)和热痛阈值(TL)检测。分别于造模前 1 天(Baseline)、造模后 1 天(Model)和电针第 1、3、5、7 天(Day1、Day3、Day5、Day7)进行检测, 共 6 次。每次痛阈检测重复 3 次, 每次间隔大于 5 min, 取平均值作为该次测量值。

1.6 病毒表达位置验证及免疫荧光检测 最后一次疼痛阈值检测后在麻醉下将实验小鼠进行心脏灌注和断头取脑, 4% PFA 固定后分别使用 15%和 30%蔗糖溶液进行梯度脱水。小鼠脑组织在 30%蔗糖溶液中沉底后, 按照第 4 版脑立体定位图谱, 使用冰冻切片机进行大脑切片, 厚度 40 μm 。分别使用兔源胶质纤维酸性蛋白(GFAP)多克隆抗体(一抗, 广州昂科生物科技有限公司, 批号 WF3312325C)、驴抗兔 IgG, Alexa Fluor 488 抗体(二抗, 广州昂科生物科技有限公司, 批号 2286294)和 4', 6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI, 碧云天生物技术有限公司)对小鼠脑片进行免疫荧光染色。标本制备完成后, 使用共聚焦显微镜(尼康, 日本)拍摄荧光图片。

1.7 统计学方法 所有实验数据使用 SPSS20.0 软件进行统计分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性检验。各组不同时间点疼痛阈值的比较, 符合正态分布时采用两因素重复测量资料的方差分析, 两两比较采用 Bonferroni 事后检验。不符合正态分布时采用秩和检

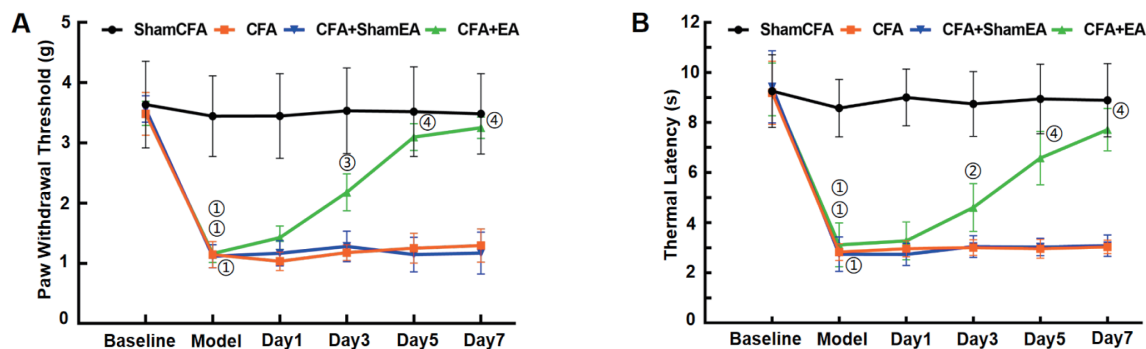
验。 $P < 0.05$ 表示有显著性差异。

2 实验结果

2.1 电针治疗对炎性痛小鼠疼痛阈值的影响 见图 1。造模 24 h 后, 除 ShamCFA 组外, 各组小鼠 PWT 和 TL 与基线值相比均显著下降($P < 0.05$), 提示造模成功。与 CFA 组比较, CFA+EA 组电针治疗第 3、5、7 天 PWT 均显著上升($P < 0.05$); 而 CFA+ShamEA 组各时间点 PWT 与 CFA 组均无明显差异($P > 0.05$)。与 CFA 组比较, CFA+EA 组 TL 在电针治疗第 3、5、7 天均显著上升($P < 0.05$); 而 CFA+ShamEA 组各时间点 TL 与 CFA 组均无明显差异($P > 0.05$)。

2.2 抑制初级体感皮层星形胶质细胞对炎性痛小鼠疼痛阈值及电针镇痛效果的影响 见图 2。与 CFA+aCSF 组比较, CFA+L- α -AAA 组在造模后抑制了初级体感皮层的星形胶质细胞, 显著提高了炎性痛小鼠的 PWT 和 TL($P < 0.05$), 并可维持到电针第 7 天的时间点。与 CFA+aCSF+EA 组比较, CFA+L- α -AAA+EA 组在电针第 1、3 天 PWT 显著提高($P < 0.05$); 而在电针第 5、7 天, 2 组 PWT 无显著差异($P > 0.05$)。与 CFA+aCSF+EA 组比较, CFA+L- α -AAA+EA 组在电针第 1、3 天 TL 显著提高($P < 0.05$); 而在电针第 5、7 天, 2 组 TL 无显著差异($P > 0.05$)。另外, 与 CFA+L- α -AAA 组比较, CFA+L- α -AAA+EA 组在电针第 7 天 PWT 和 TL 均显著提高($P < 0.05$)。

2.3 化学遗传操纵病毒转染初级体感皮层星形胶质细胞的情况 见图 3。本研究使用带有星形胶质细胞特异性启动子 GfaABC1D 的重组腺相关病毒(rAAV)来转染 SIHL 脑区星形胶质细胞, 在细胞膜表面表达化学遗传激活的元件——hM3Dq(一种 G 蛋白偶联受



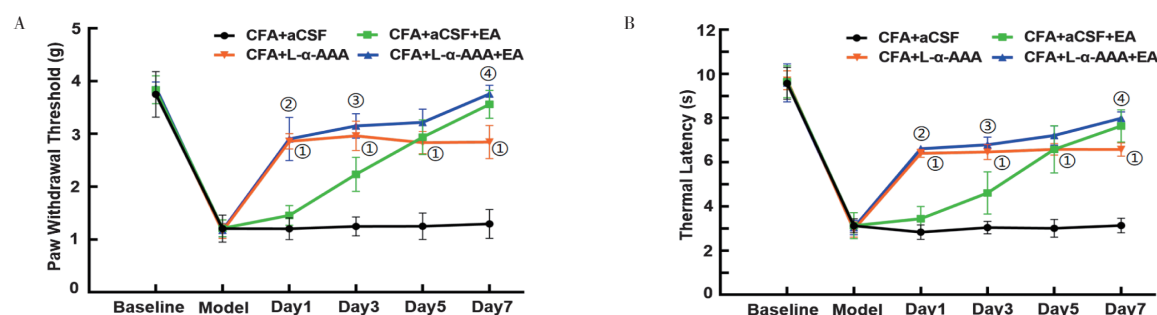
注: ①与本组 Baseline 比较, $P < 0.05$; ②与 CFA 组同时间点比较, $P < 0.05$; ③与 CFA 组同时间点比较, $P < 0.05$; ④与 CFA 组同时间点比较, $P < 0.05$

图 1 各组小鼠疼痛阈值检测结果比较

体,可被外源性药物 CNO 特异性激活)。图 3B 展示了病毒转染的范围,病毒表达报告蛋白——mCherry(红色)的范围指示了 hM3Dq 准确表达于 S1HL 脑区。图 3C 中 CFA+EA+Saline 组和 CFA+EA+CNO 组的化学遗传病毒均可准确与星形胶质细胞特异性标记物——GFAP 共标,提示 2 组病毒均转染皮层星形胶质细胞并星形胶质细胞表达化学遗传操纵元件。

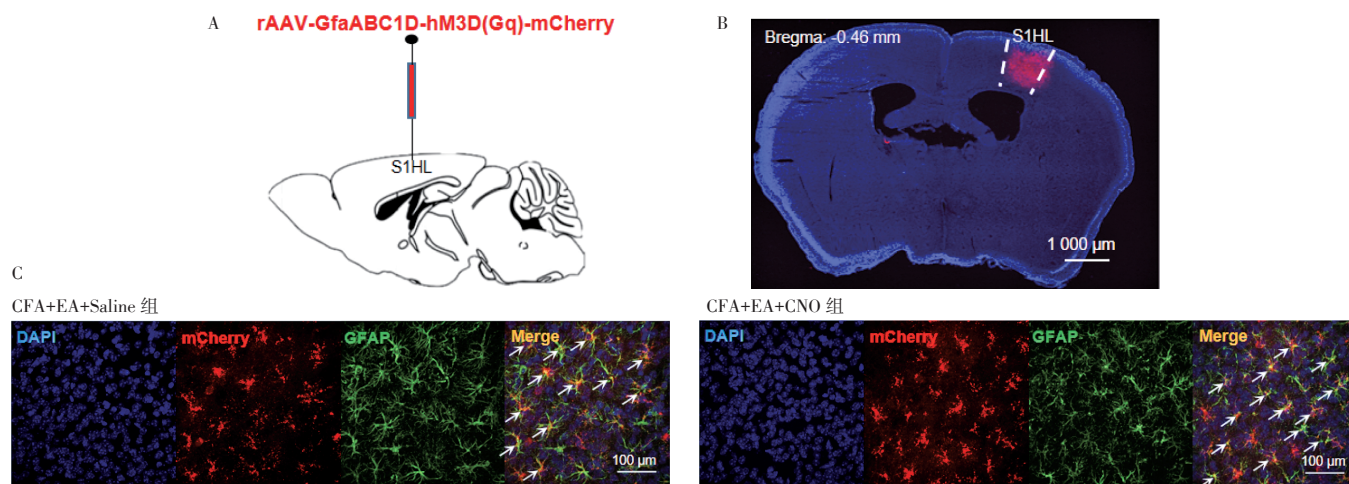
2.4 化学遗传激活初级体感皮层星形胶质细胞对电

针镇痛效果的影响 见图 4。与造模 24 h 后 PWT 比较, CFA+EA+Saline 组电针第 3、5、7 天的 PWT 显著提高($P<0.05$)。与 CFA+EA+Saline 组比较, CFA+EA+CNO 组电针第 3、5、7 天的 PWT 均显著降低($P<0.05$)。与造模 24 h 后 TL 比较, CFA+EA+Saline 组电针第 3、5、7 天的 TL 显著提高($P<0.05$)。与 CFA+EA+Saline 组比较, CFA+EA+CNO 组电针第 3、5、7 天的 TL 均显著降低($P<0.05$)。



注: ①与 CFA+aCSF 组同时时间点比较, $P<0.05$; ②与 CFA+aCSF+EA 组同时时间点比较, $P<0.05$; ③与 CFA+aCSF+EA 组同时时间点比较, $P<0.05$; ④与 CFA+L-α-AAA 组同时时间点比较, $P<0.05$

图2 各组小鼠疼痛阈值检测结果比较



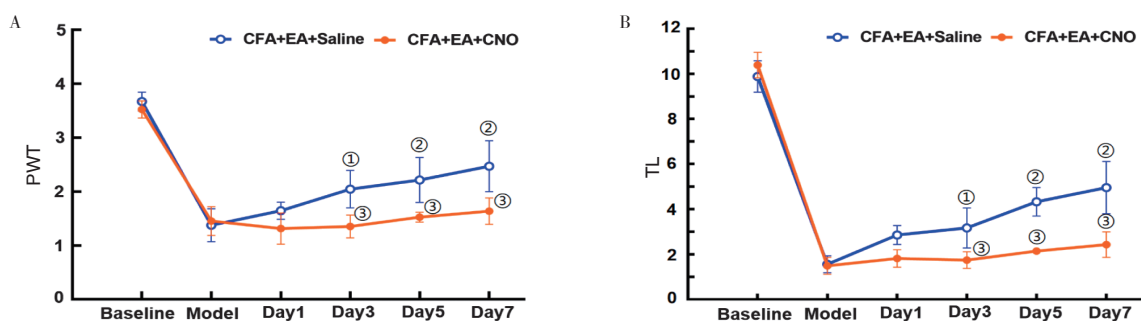
注: 图 A 为化学遗传病毒注射位点示意图; 图 B 为化学遗传病毒转染范围的代表性脑切片, 虚线之间区域为初级体感皮层后肢区(S1HL)的位置, 红色区域为病毒表达的范围; 图 C 为免疫荧光染色图($\times 600$), DAPI(蓝色)标记细胞核, mCherry(红色)标记化学遗传病毒, GFAP(绿色)标记星形胶质细胞, 白色箭头指示化学遗传病毒与星形胶质细胞共标

图3 星形胶质细胞化学遗传病毒注射位点示意图及病毒表达情况

3 讨论

炎症性疼痛是指由创伤、手术以及感染等引起的外周组织损伤并导致炎症时所产生的疼痛,是临床常见的疼痛类型。本研究中,我们选用了国内外较为公认的炎症性疼痛模型—CFA 模型^[10]研究。在造

模 24 h 后,小鼠机械痛阈值和热痛阈值的检测均表明了造模成功。电针镇痛是广为认可的治疗疼痛的有效手段之一。据报道,电针可以有效治疗炎症性疼痛^[11-12]。参照相关文献^[1-2],本研究选取了环跳穴和阳陵泉穴作为电针干预穴位。本研究结果表明,



注：①与本组造模后疼痛阈值比较， $P < 0.05$ ；②与本组造模后疼痛阈值比较， $P < 0.05$ ；③与 CFA+EA+Saline 组同时时间点比较， $P < 0.05$

图4 2组小鼠疼痛阈值检测结果比较

CFA+EA 组在电针治疗第3天开始出现明显的镇痛效果，随着电针次数的增加，疼痛阈值逐渐升高，说明了电针环跳穴和阳陵泉穴可以有效治疗 CFA 诱导的炎性痛，并且存在累积效应。

星形胶质细胞是中枢神经系统中数量最多的一类胶质细胞，主要分布于中枢神经系统神经元周围。在脊髓与初级体感皮层中，疼痛的发生均伴随星形胶质细胞的激活^[6-7,9]。电针可以抑制脊髓星形胶质细胞的活性而发挥镇痛作用^[6-8]。由此可以推测，电针也可能通过对初级体感皮层星形胶质细胞产生抑制作用而发挥镇痛作用。本研究中，使用星形胶质细胞选择性胶质毒剂——L- α -AAA^[13]对初级体感皮层星形胶质细胞进行抑制，并观察抑制星形胶质细胞对炎性痛小鼠疼痛阈值的影响，结果发现，与电针治疗的效果类似，抑制星形胶质细胞可以提高炎性痛小鼠的疼痛阈值。与电针治疗的累积效应不同的是，直接抑制星形胶质细胞的 CFA+L- α -AAA 组在电针第1天的时间点就呈现出提高痛阈的效果，并维持到第7天。在电针治疗的第1天和第3天，CFA+L- α -AAA+EA 组小鼠的疼痛阈值显著高于 CFA+EA 组，这可能是由于 L- α -AAA 对星形胶质细胞的抑制程度强于这两个时间点电针所能达到的效应。值得注意的是，虽然 L- α -AAA 对星形胶质细胞的抑制可以显著提高疼痛阈值，但是在电针治疗的第5天和第7天，CFA+L- α -AAA+EA 组小鼠的疼痛阈值与 CFA+EA 组无明显差异，提示我们电针治疗炎性痛的机制可能包含了对星形胶质细胞的抑制，即星形胶质细胞参与了电针镇痛。在电针治疗第7天，CFA+L- α -AAA+EA 组小鼠的疼痛阈值显著

高于 CFA+L- α -AAA 组，这提示星形胶质细胞的参与只是电针治疗炎性痛的部分机制。

为了进一步证明星形胶质细胞参与电针治疗炎性痛，本研究使用化学遗传学的方法激活初级体感皮层星形胶质细胞，并观察其对电针镇痛的影响。本研究结果表明，在电针治疗时激活初级体感皮层的星形胶质细胞可以翻转电针的镇痛作用。这与通过间接活化星形胶质细胞翻转电针镇痛效应的研究结果类似^[14]。该研究中，研究者通过鞘内注射选择性腺苷 A1 受体抑制剂引起了脊髓 L₄₋₆ 节段星形胶质细胞的活化，逆转了电针的镇痛效果，从而证明了脊髓星形胶质细胞参与了电针镇痛作用^[14]。

Sun Kwang K 等^[9]研究发现，激活初级体感皮层星形胶质细胞代谢性谷氨酸受体 5 (mGluR5) 信号通路可以诱发长时间的痛觉过敏，而阻断星形胶质细胞 mGluR5 信号通路则可以抑制机械痛觉过敏。阻断星形胶质细胞谷氨酸信号通路也可能是本研究中抑制星形胶质细胞和电针治疗提高疼痛阈值的潜在原因。对“三联突触”（由突触前膜、突触后膜及包绕在其周围的星形胶质细胞三部分共同组成）的研究表明星形胶质细胞可以感知和调控神经元活动^[15]。大脑皮层神经元和星形胶质细胞的交互作用与疼痛的发生有关^[4,9]。Yin W 等^[4]研究者发现，前扣带回皮层星形胶质细胞与神经元之间的乳酸转运与 CFA 诱导的炎症性疼痛密切相关。抑制糖异生和乳酸释放可以阻断 CFA 诱导的持续疼痛，而外源性 L-乳酸可以逆转这种效应。初级体感皮层星形胶质细胞参与电针治疗炎性痛的机制也可能是由于电针抑制了皮层星形胶质细胞与神经元之间的代谢物质转运。本研究

仅从初级体感皮层星形胶质细胞的抑制和激活对电针治疗炎症性疼痛的影响这一角度说明初级体感皮层星形胶质细胞参与了电针镇痛。电针如何影响初级体感皮层星形胶质细胞的活性,以及神经元与星形胶质细胞如何相互作用并最终影响电针镇痛效果仍需要进一步的研究。另外,初级体感皮层星形胶质细胞是否在电针治疗其他类型的疼痛发挥作用仍有待探讨。

总之,本研究结果表明电针环跳穴和阳陵泉穴可以有效治疗 CFA 诱导的炎症性疼痛,而初级体感皮层星形胶质细胞参与电针治疗炎性痛。对初级体感皮层星形胶质细胞的干预可能是电针镇痛的机制之一,也可能是炎症性疼痛治疗的靶点。

[参考文献]

- [1] WEI J A, HU X, ZHANG B, et al. Electroacupuncture activates inhibitory neural circuits in the somatosensory cortex to relieve neuropathic pain[J]. *iScience*, 2021, 24(2): 102066.
- [2] ZHU H, XIANG H C, LI H P, et al. Inhibition of GABAergic neurons and excitation of glutamatergic neurons in the ventrolateral periaqueductal gray participate in electroacupuncture analgesia mediated by cannabinoid receptor[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 484.
- [3] HIROSHI I, KEIICHI M, KAZUYUKI M. Astrocytes are involved in long-term facilitation of neuronal excitation in the anterior cingulate cortex of mice with inflammatory pain[J]. *Pain*, 2013, 154(12): 2836-2843.
- [4] YIN W, YUNAN P, CHENJING Z, et al. Astrocyte-neuron lactate transport in the ACC contributes to the occurrence of long-lasting inflammatory pain in male mice[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 764: 136205.
- [5] CHRISTOPHER R D, AMANDA S A, GANG C, et al. Central nervous system targets: glial cell mechanisms in chronic pain[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(3): 846-860.
- [6] LIANG L L, YANG J L, NING L, et al. Synergetic analgesia of propentofylline and electroacupuncture by interrupting spinal glial function in rats[J]. *Neurochem Res*, 2010, 35(11): 1780-1786.
- [7] GIM G T, LEE J H, PARK E, et al. Electroacupuncture attenuates mechanical and warm allodynia through suppression of spinal glial activation in a rat model of neuropathic pain[J]. *Brain Res Bull*, 2011, 86(5-6): 403-411.
- [8] WANG J Y, GAO Y H, QIAO L N, et al. Repeated electroacupuncture treatment attenuated hyperalgesia through suppression of spinal glial activation in chronic neuropathic pain rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 74.
- [9] KIM S K, HAYASHI H, ISHIKAWA T, et al. Cortical astrocytes rewire somatosensory cortical circuits for peripheral neuropathic pain[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(5): 1983-1997.
- [10] RAGHAVENDRA V, TANGA F Y, DELEO J A. Complete Freund adjuvant-induced peripheral inflammation evokes glial activation and proinflammatory cytokine expression in the CNS[J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(2): 467-473.
- [11] LIAO H Y, HSIEH C L, HUANG C P, et al. Electroacupuncture attenuates induction of inflammatory pain by regulating opioid and adenosine pathways in mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15679.
- [12] YANG J, HSIEH C L, LIN Y W. Role of transient receptor potential vanilloid 1 in electroacupuncture analgesia on chronic inflammatory pain in mice[J]. *BioMed Research International*, 2017, 2017: 5068347.
- [13] CHUANQI S, YASUKO F, YONG W, et al. Astrocytes Protect Neurons in the Hippocampal CA3 Against Ischemia by Suppressing the Intracellular Ca^{2+} Overload[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 280.
- [14] MINGXIAO Z, QINXUE D, DONGDONG L, et al. Involvement of adenosine A1 receptor in electroacupuncture-mediated inhibition of astrocyte activation during neuropathic pain[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018, 76(11): 736-742.
- [15] JOSÉ A N P, ALFONSO A. Sensing and regulating synaptic activity by astrocytes at tripartite synapse[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(10): 2580-2585.

(责任编辑:吴凌,李海霞)