

江民健,池恒愉,康玉蓉,等. 电针对糖尿病神经痛大鼠背根神经节 TRPV4 表达的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(2): 241-248.

JIANG M J, CHI H Y, KANG Y R, et al. Effect of electroacupuncture on the expression of TRPV4 in the dorsal root ganglion of diabetic neuropathic pain model rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(2): 241-248.

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2025.02.009

# 电针对糖尿病神经痛大鼠背根神经节 TRPV4 表达的影响

江民健<sup>1</sup>, 池恒愉<sup>1</sup>, 康玉蓉<sup>1</sup>, 蒋永亮<sup>1,2,3</sup>, 郑峻沐<sup>1</sup>, 李斯苒<sup>1</sup>, 周姝婷<sup>1,2,3</sup>,  
刘伯宇<sup>1,2,3</sup>, 邵晓梅<sup>1,2,3</sup>, 方剑乔<sup>1,2,3\*</sup>, 何晓芬<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 浙江中医药大学第三临床医学院, 杭州 310053; 2. 浙江省针灸神经病学研究重点实验室, 杭州 310053; 3. 浙江中医药大学针灸研究院, 杭州 310053)

**【摘要】 目的** 观察电针(electroacupuncture, EA)对糖尿病神经痛(diabetic neuropathic pain, DNP)大鼠体质量、空腹血糖、热痛阈、背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)瞬时受体电位香草蛋白 4(transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4)的影响。**方法** 采用向腹腔注入链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)构建 DNP 大鼠模型。第 15 ~ 21 天, 在大鼠双侧足三里(ST36)和昆仑(BL60)穴予以每日一次 30 min 的 2 Hz EA 治疗。检测各组大鼠体质量、空腹血糖和热痛阈。采用免疫荧光检测大鼠 L4 ~ L6 DRG 中 TRPV4 和神经元(neuron, NeuN)共标的表达。检测 TRPV4 激动剂 GSK1016790A 对 EA 干预 DNP 大鼠体质量、空腹血糖、热痛阈的影响。**结果** 第 7 天后, 与正常组相比, 模型组体质量明显下降( $P < 0.01$ ), 空腹血糖明显上升( $P < 0.01$ ); 第 21 天, 与模型组相比, 模型 + 电针组热痛阈明显提高( $P < 0.01$ ); 大鼠 L4 ~ L6 DRG 上的 TRPV4 和 NeuN 共标免疫荧光结果显示: 模型组的阳性细胞表达较正常组均显著升高( $P < 0.01$ ), 模型 + 电针组大鼠 L4 ~ L6 DRG TRPV4 和 NeuN 共标的阳性细胞表达较模型组均显著下降( $P < 0.01$ ); TRPV4 激动剂 GSK1016790A 可翻转 EA 对 DNP 大鼠热痛阈下调作用( $P < 0.01$ )。**结论** EA 能减轻链脲佐菌素诱导的 DNP, 其作用机制可能与其抑制 DRG 中 TRPV4 的表达有关。

**【关键词】** 糖尿病神经痛; 电针; 背根神经节; 瞬时受体电位香草蛋白 4

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 02-0241-08

## Effect of electroacupuncture on the expression of TRPV4 in the dorsal root ganglion of diabetic neuropathic pain model rats

JIANG Minjian<sup>1</sup>, CHI Hengyu<sup>1</sup>, KANG Yurong<sup>1</sup>, JIANG Yongliang<sup>1,2,3</sup>, ZHENG Yinmu<sup>1</sup>, LI Siyi<sup>1</sup>,  
ZHOU Shuting<sup>1,2,3</sup>, LIU Boyu<sup>1,2,3</sup>, SHAO Xiaomei<sup>1,2,3</sup>, FANG Jianqiao<sup>1,2,3\*</sup>, HE Xiaofen<sup>1,2,3\*</sup>

**【基金项目】**浙江省自然科学基金项目(ZCLY24H2701, LY22H270006), 国家中医药管理局科技司-浙江省共建项目重点项目(GZY-ZJ-KJ-24073), 浙江中医药大学附属医院专项(2022FSYYZZ09, 2024FSYYZY05)。

Funded by the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (ZCLY24H2701, LY22H270006), Key Projects of Science and Technology Department of State Administration of Traditional Chinese Medicine-Zhejiang Province Co-Construction Project (GZY-ZJ-KJ-24073), Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine Special (2022FSYYZZ09, 2024FSYYZY05).

**【作者简介】**江民健,男,在读硕士研究生,研究方向:针刺镇痛与免疫调节。Email: 20221111211255@zcmu.edu.cn

**【通信作者】**何晓芬,女,博士,高级实验员,研究方向:针刺镇痛与免疫调节。Email: zjhxfl986@163.com;

方剑乔,男,博士,教授,博士生导师,研究方向:针刺镇痛效应基础。Email: fangjianqiao7532@163.com。

\* 共同通信作者

(1. Third Clinical Medical College, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China; 2. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Acupuncture Neurology, Hangzhou 310053, China; 3. Institute of Acupuncture and Moxibustion, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China)

Corresponding author: HE Xiaofen. E-mail: zjhx1986@163.com; FANG Jianqiao. E-mail: fangjianqiao7532@163.com

**[Abstract] Objective** To explore the function of electroacupuncture (EA) on body mass, fasting blood glucose, heat pain threshold, and transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) in the dorsal root ganglia (DRG) of rats with diabetic neuropathic pain (DNP). **Methods** A DNP rat model was formed by intraperitoneally injecting the animals with STZ. From days 15 to 21, bilateral Zusanli and Kunlun points of the DNP rat model were treated with electroacupuncture once daily for 30 min. We then measured their body mass, fasting blood glucose, and heat pain threshold. The co-expression of TRPV4 and NeuN in the rat L4 ~ L6 DRG was detected by immunofluorescence. The effects of the TRPV4 agonist GSK1016790A on body mass, fasting blood glucose, and the heat pain threshold of DNP rats treated with electroacupuncture were detected. **Results** After the 7th day, body mass was significantly decreased ( $P < 0.01$ ) and fasting glucose was significantly increased ( $P < 0.01$ ) in the model group compared with the normal group. After the 21st day, compared with the model group, heat pain threshold of the model + electroacupuncture group was significantly higher ( $P < 0.01$ ); the results of co-expression of TRPV4 and NeuN immunofluorescence on rat L4 ~ L6 DRG showed that: the expression of positive cells in the model group was significantly higher ( $P < 0.01$ ) than that in the normal group, the co-expression of TRPV4 and NeuN positive cells in L4 ~ L6 DRG of rats in the model + electroacupuncture group was significantly lower ( $P < 0.01$ ) than that in the model group. The TRPV4 agonist GSK1016790A can reverse the downregulation of thermal pain threshold induced by electroacupuncture in DNP rats ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Electroacupuncture alleviated the DNP induced by STZ, and its mechanism may involve the inhibition of TRPV4 protein expression in the DRG.

**[Keywords]** diabetic neuropathic pain; electroacupuncture; dorsal root ganglia; transient receptor potential vanilloid 4

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

糖尿病神经痛 (diabetic neuropathic pain, DNP) 患者临床上症状常表现为烧灼样、电击样或针刺样等,对 DNP 患者的生活产生了负面的影响<sup>[1]</sup>。DNP 目前尚缺乏有效有针对性的治疗方法。电针 (electroacupuncture, EA) 是一种结合中国传统医学中的针灸和现代电疗的治疗方式,在国际上也越来越受认可并被广泛使用。临床上,EA 治疗是一种绿色且有效缓解疼痛的手段,但其应用于临床 DNP 的治疗有待进一步拓展,因而需要进一步明确 EA 治疗 DNP 的作用机制<sup>[2]</sup>。课题组前期研究表明低频 EA 可有效缓解 DNP 大鼠神经痛<sup>[3]</sup>,EA 可能通过抑制 DNP 大鼠脊髓背角小胶质细胞和星形胶质细胞活化缓解 DNP<sup>[4-5]</sup>,但 EA 对 DNP 的镇痛机制仍有待进一步探究与阐述。瞬时受体电位香草蛋白 4 (transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4) 是 TRP 家族中的一员<sup>[6]</sup>,先前的研究表明,TRPV4

的表达和功能可能与背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 慢性压迫、眶下神经慢性收缩损伤、紫杉醇和长春新碱治疗等引起的神经性疼痛有关<sup>[7-12]</sup>,也有研究初步表明其在 DRG 上的神经感觉神经元中表达变化参与 DNP 的调控<sup>[13]</sup>。但目前尚未有相关研究探究 EA 缓解 DNP 是否与调控 DRG 的 TRPV4 表达有关。

故本研究观察 EA 对 DNP 大鼠的镇痛效应,同时观察 EA 对 DNP 大鼠 L4 ~ L6 DRG 中 TRPV4 阳性细胞表达的影响,并使用 TRPV4 激动剂进行进一步验证,旨在阐释 EA 治疗 DNP 的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

从中国科学院上海实验动物中心【SCXK

【(沪)2022-0004】购入 6 ~ 8 周龄 SPF 级健康雄性 SD 大鼠 32 只, 体质量 ( $200 \pm 10$ ) g, 饲养于浙江中医药大学实验动物中心【SYXK (浙) 2021-0012】。饲养环境: 温度  $22 \sim 26$  °C, 相对湿度 40% ~ 60%, 充足摄食和饮水, 12 h/12 h 昼夜交替光照, 适应性饲养 7 d 后开始实验。本实验所有方案经浙江中医药大学实验动物伦理委员会审批 (IACUC-20220425-06)。

### 1.1.2 主要试剂与仪器

链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) (sigma, 货号: S0130); 兔抗 TRPV4 抗体 (GT, 货号: GTX54764); 小鼠抗 NeuN (Abcam, 货号: ab104224); 驴抗兔 488 二抗 (Jackson, 货号: 711-545-152); 驴抗小鼠 647 二抗 (Jackson, 货号: 715-605-150); GSK1016790A (sigma, 货号: G0798-10MG)。罗氏卓越型血糖仪 (德国 Roche Diagnostics GmbH, 产品编号: 04680464003); NX50 型冰冻切片机 (美国 Thermo, 序列号: S16111988); 35100 型冷热板痛觉测试仪 (意大利 Ugo Basile, 序列号: 0193U1211297); 蔡司 Axio Imager M2 研究级显微镜 (德国 Zeiss, 序列号: 3525002874); HANS-200E 型韩氏穴位神经刺激仪 (中国北京华卫产业开发公司, 序号: 200110513697)。

## 1.2 方法

### 1.2.1 造模方法及模型评价

造模方法参照本课题组已成功建立 DNP 的方法<sup>[14]</sup>, 即禁食 16 h, 以 65 mg/kg 的剂量腹腔注射 STZ, 柠檬酸缓冲液作为溶剂对照腹腔注射正常组。DNP 模型造模成功的标准为: 大鼠足底热痛阈下降 15% 以及尾静脉取血测量空腹血糖  $\geq 16.7$  mmol/L<sup>[15]</sup>。

### 1.2.2 分组

本实验分为两部分, 第一部分实验从 20 只健康雄性 SD 大鼠中随机选取 6 只作为正常组 (Control,  $n = 6$ ), 剩余 14 只予以 STZ 注射造模, 造模成功的 12 只大鼠随机分为模型组 (DNP,  $n = 6$ ), 模型 + 电针组 (DNP + EA,  $n = 6$ ); 第二部分实验对 12 只健康雄性 SD 大鼠予以 STZ 注射造模, 造模成功的 10 只大鼠随机分为模型 + 电针 + 生理盐水组 (DNP + EA + NS,  $n = 5$ )、模型 + 电针 + GSK1016790A 组 (DNP + EA +

GSK1016790A,  $n = 5$ )。

### 1.2.3 空腹血糖和体质量测定

大鼠空腹血糖测量于造模前, 造模第 7、14、21 天禁食不禁水 8 h 后, 并用电子体重秤称量大鼠体质量。

### 1.2.4 EA 干预

第 15 天进行 EA 治疗。选用毫针 (0.25 mm  $\times$  13 mm), 以频率为 2 Hz, 强度 1 ~ 2 mA (前 15 min 用 1 mA, 后 15 min 用 2 mA) EA 干预双侧足三里穴和昆仑穴 (具体选穴参照《实验针灸学》)<sup>[4]</sup>, 每天每次 30 min, 连续 7 d。正常组和模型组大鼠仅予以相同固定。

### 1.2.5 TRPV4 激动剂 GSK1016790A 腹腔注射

第 15 天进行 GSK1016790A 腹腔注射。固定大鼠使其腹部朝上, 使用棉签蘸取 70% 乙醇擦拭腹部区域局部消毒, 选择下腹部两侧并避开膀胱位置, 在腹中线旁 0.5 cm 处以 45° 角刺入腹腔, 回抽针栓查看是否有血液或腹腔液, 确认未误入血管或其他器官后再缓慢注射 GSK1016790A (10  $\mu$ g/kg), 注射完毕后迅速拔出针头并用棉球轻压注射部位以防渗漏, 连续 7 d 注射。

### 1.2.6 热痛阈测定

大鼠热痛阈于造模前、造模第 7、14 和 21 天进行测定。参照相关同类研究方法测量热痛阈<sup>[16]</sup>。将每只大鼠单独置于热板上 ( $52 \pm 0.5$ ) °C, 记录大鼠出现舔后足反应时所需时间, 即热缩足潜伏期。每间隔 30 min 测量, 重复 3 次, 统计平均热痛阈。单次热痛阈测量时长不超过 30 s, 以防止大鼠后足受伤。

### 1.2.7 免疫荧光检测大鼠 DRG TRPV4 和 NeuN 共标阳性细胞表达

造模后 21 d EA 后取大鼠 L4 ~ L6 DRG, 将组织切成厚度为 10  $\mu$ m 的冰冻切片, 切片用 5% 驴血清封闭 1 h, 加入兔抗 TRPV4 (1 : 100) 和小鼠抗 NeuN (1 : 600) 4 °C 下孵育过夜, 次日加入驴抗兔 488 二抗 (1 : 400) 和驴抗小鼠 647 二抗 (1 : 400) 孵育 1 h (避光), 用抗荧光淬灭剂 (含 DAPI) 进行封片, 用显微镜成像后再用 Image J 1.53U 图像分析统计。

## 1.3 统计学分析

数据处理和分析软件: GraphPad Prism 8.0。实验数据采用平均值  $\pm$  标准误差 ( $\bar{x} \pm s\bar{x}$ ) 表示。

免疫荧光统计使用单因素方差分析;组间采用 Dunnett's 多重比较检验;体质量、空腹血糖和热痛阈使用双因素方差分析;组间采用 Tukey's 多重比较检验;以  $P < 0.05$  表示差异具有显著性。

2 结果

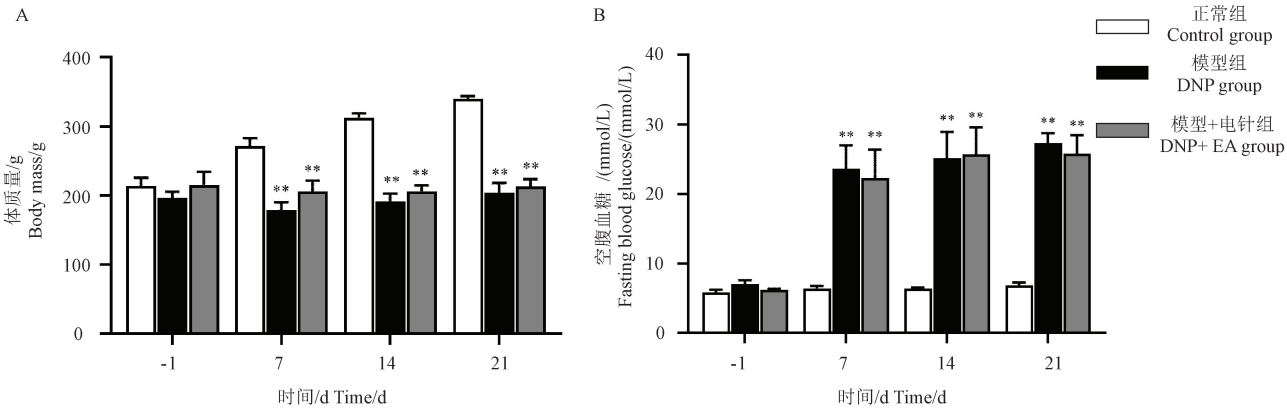
2.1 体质量、空腹血糖变化

腹腔注射 STZ 前,不同组大鼠体质量和空腹血糖无显著性差异。腹腔注射 STZ 后第 7 天,模型组及模型 + 电针组大鼠体质量相较于正常组

显著下降( $P < 0.01$ ),模型组及模型 + 电针组大鼠空腹血糖较正常组显著升高( $P < 0.01$ )。见图 1。

2.2 热痛阈变化

腹腔注射 STZ 前至腹腔注射 STZ 后第 7 天,不同组大鼠足底热痛阈值差异无显著性。腹腔注射 STZ 后第 14 天,模型组及模型 + 电针组大鼠热痛阈相较于同期正常组明显下降( $P < 0.05$ );腹腔注射 STZ 后第 21 天,模型 + 电针组大鼠热痛阈相较于同期模型组上升( $P < 0.01$ )。见图 2。

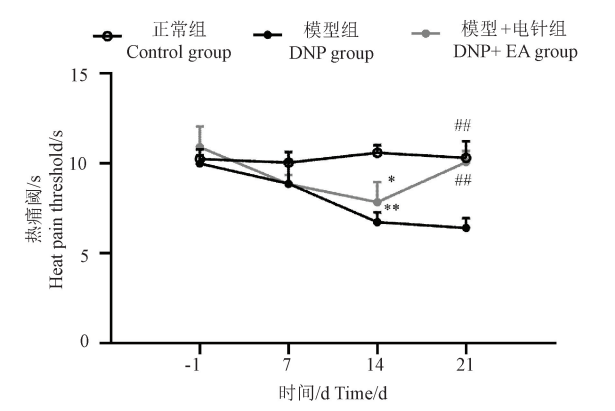


注:A:体质量;B:空腹血糖;与正常组相比, \*\*  $P < 0.01$ 。(下同)

图 1 体质量和血糖变化( $n = 6$ )

Note. A. Body mass. B. Fasting blood glucose. Compared with the control group, \*\*  $P < 0.01$ . (The same in the following figures)

Figure 1 Changes of body mass and fasting blood glucose( $n = 6$ )



注:与正常组相比,\*  $P < 0.05$ ,\*\*  $P < 0.01$ ;与模型组相比,##  $P < 0.01$ 。(下同)

图 2 热痛阈变化( $n = 6$ )

Note. Compared with the control group, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ . Compared with the model group, ##  $P < 0.01$ . (The same in the following figures)

Figure 2 Changes of heat pain threshold( $n = 6$ )

2.3 大鼠 L4 ~ L6 DRG TRPV4 和 NeuN 共标阳性细胞表达

模型组大鼠 L4 ~ L6 DRG 组织中 TRPV4 和 NeuN 共标阳性细胞数相较于正常组显著升高( $P < 0.01$ );模型 + 电针组大鼠 L4 ~ L6 DRG 中 TRPV4 和 NeuN 共标阳性细胞数相较于模型组显著降低( $P < 0.01$ )。见图 3。

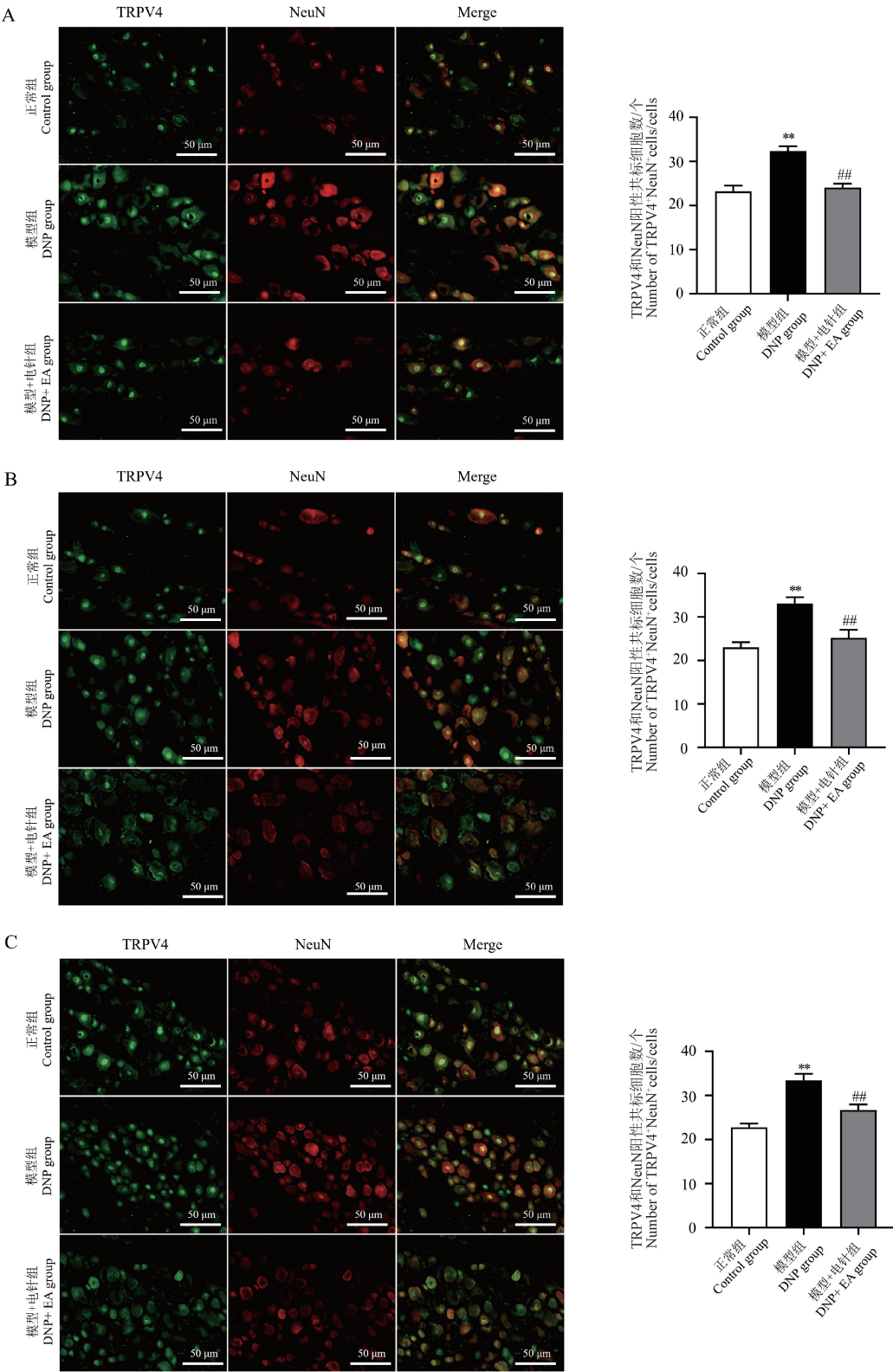
2.4 TRPV4 激动剂对 EA 干预 DNP 大鼠体质量、空腹血糖变化的影响

各时间点各组大鼠体质量、空腹血糖差异无显著性,表明 TRPV4 激动剂 GSK1016790A 对 EA 干预 DNP 大鼠体质量、空腹血糖变化的无影响。见图 4。

2.5 TRPV4 激动剂对 EA 干预 DNP 大鼠热痛阈变化的影响

腹腔注射 STZ 前到注射后第 14 天时,同时期





注：A；L4 DRG 免疫荧光代表图和统计图；B；L5 DRG 免疫荧光代表图和统计图；C；L6 DRG 免疫荧光代表图和统计图。

图3 大鼠 L4 ~ L6 DRG 中 TRPV4 和 NeuN 免疫荧光结果 (n = 3)

Note. A. L4 DRG immunofluorescence representative figure and statistical figure. B. L5 DRG immunofluorescence representative figure and statistical figure. C. L46 DRG immunofluorescence representative figure and statistical figure.

Figure 3 Immunofluorescence results of TRPV4 and NeuN in rat L4 ~ L6 DRG (n = 3)

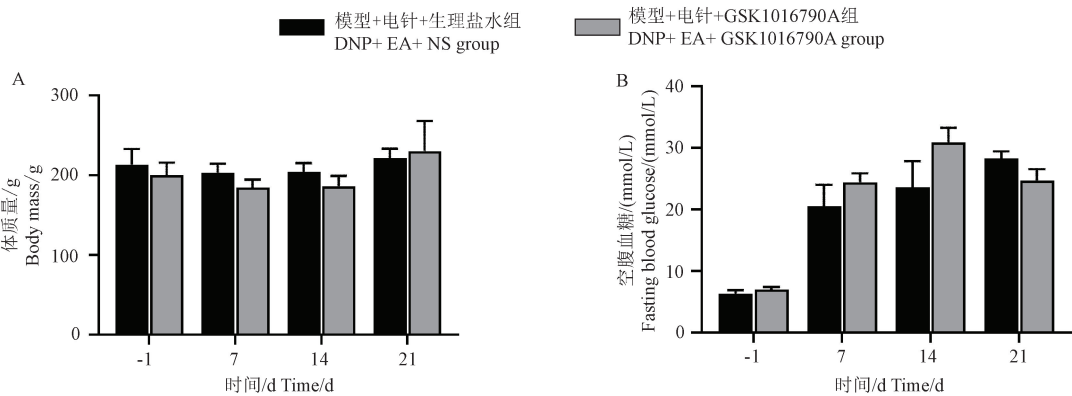
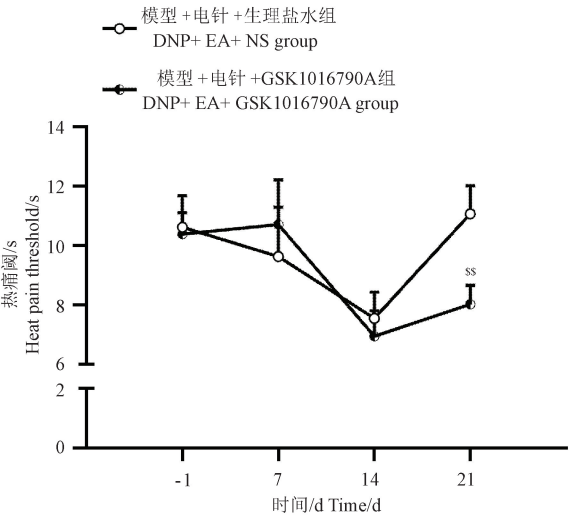


图 4 体质量和血糖变化( $n = 5$ )

Figure 4 Changes of body mass and fasting blood glucose of the rats( $n = 5$ )

各组大鼠热痛阈差异无显著性。第 21 天时,模型 + 电针 + GSK1016790A 组大鼠热痛阈相较于模型 + 电针 + 生理盐水组明显下降( $P < 0.01$ )。见图 5。



注:与模型 + 电针 + 生理盐水组相比, \*\*  $P < 0.01$ 。

图 5 热痛阈比较( $n = 5$ )

Note. Compared with DNP + EA + NS group, \*\*  $P < 0.01$ .

Figure 5 Comparison of heat pain threshold( $n = 5$ )

### 3 讨论

DNP 属糖尿病常见并发症之一,临床上患者可出现四肢痛觉过敏、麻木等症状。目前尚无针对 DNP 的特异性缓解药物,且目前的治疗方法常伴有严重的副作用<sup>[17-18]</sup>。EA 可有效缓解多种慢性疼痛<sup>[19-21]</sup>,相较于传统镇痛药物,副作用更小。本课题组前期已经成功建立了 DNP 大鼠模型<sup>[22]</sup>,为探究 EA 治疗 DNP 的机制提供了保障。已有研究证明 EA 刺激足三里、昆仑穴对 DNP 大

鼠有良好的镇痛效果<sup>[23-24]</sup>,且 2 Hz EA 的治疗作用优于 100 Hz EA<sup>[3]</sup>。故本研究采用 2 Hz EA 干预探究 EA 治疗 DNP 的外周镇痛机制。研究结果表明 EA 对体质量和空腹血糖无影响,EA 能显著提高大鼠的热痛阈,即可缓解大鼠 DNP。

DRG 是感觉传导和调节的关键结构,更是疼痛传递的重要结构<sup>[25]</sup>。在机体受到伤害性刺激时,DRG 中感觉神经元会发生超敏反应和过度兴奋,这种外周敏化现象对慢性疼痛的发生和维持至关重要。DRG 作为处理疼痛信息的“起搏点”,DRG 神经元上受体表达变化、离子通道变化均参与神经痛过程<sup>[26]</sup>。以往研究已经发现了 DRG 神经元中参与疼痛产生和转导的一系列离子通道,其中与温度感觉最相关的是温度敏感瞬时受体电位通道 (thermosensitive transient receptor potential channels, thermoTRPs); thermoTRPs 中 TRPV1 ~ TRPV4 是与热伤害刺激相关的,TRPA1 和 TRPV8 是对冷伤害刺激敏感的<sup>[27-28]</sup>。本课题组前期研究已经阐述了 EA 能通过下调 DNP 大鼠 DRG 和脊髓背角中 TRPV1 来提高 DNP 大鼠的热痛阈进而缓解 DNP<sup>[29]</sup>,为了进一步探究 thermoTRPs,通过查阅文献发现 TRPV4 在热疼痛超敏反应的产生和维持中起着重要作用,神经性疼痛发生时 DRG 神经元中 TRPV4 的表达增多<sup>[6]</sup>。本研究结果显示,STZ 注射可诱导 DNP 大鼠 DRG 中 TRPV4 的阳性细胞表达增多,与以往的结果相一致<sup>[30]</sup>,EA 干预在缓解 DNP 大鼠疼痛的同时也下调了 DNP 大鼠 DRG 中 TRPV4 的表达。药理学结果显示激动剂 GSK1016790A 可选择性激活 TRPV4 通道<sup>[31]</sup>。故第二部分结合

TRPV4 激动剂 GSK1016790A 来验证 EA 是否通过下调 TRPV4 表达缓解 DNP, 研究结果表明注射 TRPV4 激动剂 GSK1016790A 可部分逆转 EA 对 DNP 大鼠的镇痛作用, 但不影响其体质量和空腹血糖。

综上所述, 本研究成功建立了大鼠 DNP 模型, 初步探究了 EA 在 DNP 大鼠模型中镇痛的效果及其机制, 证明了 EA 可能是通过下调 DNP 大鼠 DRG 中 TRPV4 的表达以改善 STZ 诱导的大鼠 DNP。本研究初步阐明了 EA 治疗 DNP 的部分机制, 有助于推动 EA 在 DNP 临床治疗中的应用。

### 参 考 文 献 (References)

- [ 1 ] VAN ACKER K, BOUHASSIRA D, DE BACQUER D, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics [J]. *Diabetes Metab*, 2009, 35(3): 206–213.
- [ 2 ] AHN A C, BENNANI T, FREEMAN R, et al. Two styles of acupuncture for treating painful diabetic neuropathy—a pilot randomised control trial [J]. *Acupunct Med*, 2007, 25(1/2): 11–17.
- [ 3 ] HE X F, WEI J J, SHOU S Y, et al. Effects of electroacupuncture at 2 and 100 Hz on rat type 2 diabetic neuropathic pain and hyperalgesia-related protein expression in the dorsal root ganglion [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2017, 18(3): 239–248.
- [ 4 ] 陈芷羽, 胡群祺, 马益琪, 等. 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 [J]. *上海针灸杂志*, 2022, 41(6): 604–609.  
CHEN Z Y, HU Q Q, MA Y Q, et al. Intervening effect of electroacupuncture on microglia and P2X4 in the spinal cord of rats with STZ-induced diabetic neuropathy [J]. *Shanghai J Acupunct Moxibustion*, 2022, 41(6): 604–609.
- [ 5 ] 王涵芝, 瞿思颖, 邵昭霞, 等. 电针对糖尿病神经痛大鼠脊髓星形胶质细胞活化的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2019, 43(6): 540–545.  
WANG H Z, QU S Y, TAI Z X, et al. Effects of electroacupuncture on activation of astrocyte in spinal cord in rats with diabetic neuropathic pain [J]. *J Zhejiang Chin Med Univ*, 2019, 43(6): 540–545.
- [ 6 ] FAN X, WANG C, HAN J, et al. Role of TRPV4-P2X7 pathway in neuropathic pain in rats with chronic compression of the dorsal root ganglion [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(8): 2143–2153.
- [ 7 ] ALESSANDRI-HABER N, DINA O A, JOSEPH E K, et al. Interaction of transient receptor potential vanilloid 4, integrin, and SRC tyrosine kinase in mechanical hyperalgesia [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(5): 1046–1057.
- [ 8 ] BOEHMERLE W, HUEHNCHEN P, LEE S L L, et al. TRPV4 inhibition prevents paclitaxel-induced neurotoxicity in preclinical models [J]. *Exp Neurol*, 2018, 306: 64–75.
- [ 9 ] COSTA R, BICCA M A, MANJAVACHI M N, et al. Kinin receptors sensitize TRPV4 channel and induce mechanical hyperalgesia: relevance to paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(3): 2150–2161.
- [ 10 ] MOORE C, GUPTA R, JORDT S E, et al. Regulation of pain and itch by TRP channels [J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(1): 120–142.
- [ 11 ] QU Y J, ZHANG X, FAN Z Z, et al. Effect of TRPV4-p38 MAPK pathway on neuropathic pain in rats with chronic compression of the dorsal root ganglion [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 6978923.
- [ 12 ] ZHANG Y, SU Q, LIAN Y, et al. Botulinum toxin type A reduces the expression of transient receptor potential melastatin 3 and transient receptor potential vanilloid type 4 in the trigeminal subnucleus caudalis of a rat model of trigeminal neuralgia [J]. *Neuroreport*, 2019, 30(10): 735–740.
- [ 13 ] DIAS F C, ALVES V S, MATIAS D O, et al. The selective TRPV4 channel antagonist HC-067047 attenuates mechanical allodynia in diabetic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 856: 172408.
- [ 14 ] 胡群祺, 马益琪, 费雪瑜, 等. 电针与预电针对糖尿病神经痛大鼠痛觉敏化及脊髓背角 P2X7R 表达的影响 [J]. *中国针灸*, 2022, 42(2): 173–178.  
HU Q Q, MA Y Q, FEI X Y, et al. Effect of electroacupuncture and pretreatment of electroacupuncture on pain sensitization and expression of P2X7R in spinal dorsal horn in rats with diabetic neuropathic pain [J]. *Chin Acupunct Moxibustion*, 2022, 42(2): 173–178.
- [ 15 ] 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.  
GUO X, LAI W, LI Y H, et al. Role of phospholipase C epsilon 1 in neuropathic pain of rats with type 1 diabetes [J]. *J Kunming Med Univ*, 2021, 42(2): 23–28.
- [ 16 ] INALTEKIN A, KIVRAK Y. Evaluation of the effect of vortioxetine on pain threshold by hot-plate test in mice [J]. *Noro Psikiyatr Ars*, 2021, 58(4): 274–277.
- [ 17 ] SCHREIBER A K, NONES C F, REIS R C, et al. Diabetic neuropathic pain: physiopathology and treatment [J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(3): 432–444.
- [ 18 ] CALLAGHAN B C, CHENG H T, STABLES C L, et al.

- Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(6): 521-534.
- [19] HE Y, GUO X, MAY B H, et al. Clinical evidence for association of acupuncture and acupressure with improved cancer pain: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(2): 271-278.
- [20] GAO F, XIANG H C, LI H P, et al. Electroacupuncture inhibits NLRP3 inflammasome activation through CB2 receptors in inflammatory pain [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 67: 91-100.
- [21] 李晓洁, 尹诚语, 郑小莉, 等. 电针对复杂性区域疼痛综合征 I 型大鼠模型局部组织氧化应激反应的干预作用 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(5): 593-601.
- LI X J, YIN C Y, ZHENG X L, et al. Intervention of electroacupuncture on oxidative stress response from local tissues of a CRPS-I rat model [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2020, 28(5): 593-601.
- [22] 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.
- QU S Y, WANG H Z, HU Q Q, et al. Effects of electroacupuncture on pain sensitization and BDNF expression in spinal microglia in rats with diabetic neuropathic pain [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2020, 28(3): 307-313.
- [23] 鲁义, 甘英, 刘栋, 等. 电针足三里穴治疗糖尿病周围神经痛的作用机制探索 [J]. *中医临床研究*, 2023, 15(35): 79-83.
- LU Y, GAN Y, LIU D, et al. The action mechanism of electroacupuncture at the Zusanli point on treating diabetic peripheral neuralgia [J]. *Clin J Chin Med*, 2023, 15(35): 79-83.
- [24] 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- $\kappa$ B p65 蛋白的干预作用 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(1): 43-48.
- TAI Z X, FEI X Y, QU S Y, et al. Intervention effect of electroacupuncture on NF- $\kappa$ B p65 at spinal cord dorsal horn in diabetic neuropathic pain rats [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2020, 28(1): 43-48.
- [25] HOGAN Q H. Labat lecture: the primary sensory neuron: where it is, what it does, and why it matters [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2010, 35(3): 306-311.
- [26] KRAMES E S. The dorsal root ganglion in chronic pain and as a target for neuromodulation: a review [J]. *Neuromodulation*, 2015, 18(1): 24-32.
- [27] CORTRIGHT D N, SZALLASI A. TRP channels and pain [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(15): 1736-1749.
- [28] TOMINAGA M, CATERINA M J. Thermosensation and pain [J]. *J Neurobiol*, 2004, 61(1): 3-12.
- [29] MA Y Q, HU Q Q, KANG Y R, et al. Electroacupuncture alleviates diabetic neuropathic pain and downregulates p-PKC and TRPV1 in dorsal root ganglions and spinal cord dorsal horn [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 2023: 3333563.
- [30] CUI Y Y, LI M Y, LI Y T, et al. Expression and functional characterization of transient receptor potential vanilloid 4 in the dorsal root ganglion and spinal cord of diabetic rats with mechanical allodynia [J]. *Brain Res Bull*, 2020, 162: 30-39.
- [31] JIN M, WU Z, CHEN L, et al. Determinants of TRPV4 activity following selective activation by small molecule agonist GSK1016790A [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16713.

[收稿日期] 2024-08-10