

司雨欣,张庆祥,安家莹,等. 慢性疼痛伴焦虑动物模型的建立及针刺干预效应的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(5): 739-755.

SI Y X, ZHANG Q X, AN J Y, et al. Overview of construction of effector platforms and behavioral assessments of acupuncture intervention in animal models of chronic pain accompanied by pain anxiety [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(5): 739-755.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.05.012

慢性疼痛伴焦虑动物模型的建立及针刺干预效应的研究进展

司雨欣^{1,2}, 张庆祥^{1,2}, 安家莹^{1,2}, 张祐霖^{1,2}, 张淼^{1,2}, 傅予^{1,3},
于玉杰^{1,2}, 张涵^{1,2}, 房钰鑫^{1,2*}

(1. 天津中医药大学实验针灸学研究中心, 天津 301617; 2. 天津中医药大学针灸推拿学院, 天津 301617; 3. 天津中医药大学医学技术学院, 天津 301617)

【摘要】 慢性疼痛已成为当今社会普遍的医疗难题之一。在遭受慢性疼痛困扰的同时, 患者往往还伴随着焦虑、抑郁、创伤后应激障碍以及各类精神综合征等心理疾病。这些心理问题不仅严重影响着患者对疼痛的感知与反应, 更可能成为疼痛治疗过程中的关键阻碍。针灸, 作为一种拥有悠久历史的临床实践方法, 已被大量研究证实对多种类型疼痛具有显著的缓解效果, 并且在改善焦虑和抑郁等情绪问题方面也展现出良好的疗效。然而, 目前针刺镇痛以及抗焦虑的具体机制仍有待进一步探究。在此背景下, 构建理想且稳定的动物模型对于深入研究疼痛情绪的发生发展以及针刺效应机制显得尤为关键。因此, 本文综合近年来相关领域发表的文献, 从实验动物的选择、模型的建立以及行为学评估等多维度对慢性疼痛伴发痛焦虑动物模型平台的现状进行总结; 同时, 从针刺参数、选穴、干预周期等多方面深入探讨了针刺干预慢性疼痛伴发痛焦虑动物模型效应平台的研究进展。本文旨在为针刺干预慢性疼痛伴随焦虑情绪的机制研究提供更为广泛且具有参考价值的前期动物模型构建思路, 以期推动相关领域的科学研究发展。

【关键词】 针刺; 慢性痛; 焦虑; 动物模型; 行为学评估

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 05-0739-17

Overview of construction of effector platforms and behavioral assessments of acupuncture intervention in animal models of chronic pain accompanied by pain anxiety

SI Yuxin^{1,2}, ZHANG Qingxiang^{1,2}, AN Jiaying^{1,2}, ZHANG Youlin^{1,2}, ZHANG Miao^{1,2},
FU Yu^{1,3}, YU Yujie^{1,2}, ZHANG Han^{1,2}, FANG Yuxin^{1,2*}

(1. Experimental Acupuncture Research Center, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. School of Acupuncture and Tuina, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 3. School of Medical Technology, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)
Corresponding author: FANG Yuxin. E-mail: meng99_2006@126.com

【基金项目】 天津市教委科研计划项目 (2023ZD027)。

Funded by the Science & Technology Development Fund of Tianjin Education Commission for Higher Education (2023ZD027).

【作者简介】 司雨欣, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 针刺的作用机理。Email: 554340281@qq.com

【通信作者】 房钰鑫, 女, 博士, 副研究员, 博士生导师, 研究方向: 针刺的作用机理。Email: meng99_2006@126.com

【Abstract】 Chronic pain has emerged as a prevalent medical challenge in contemporary society. Patients suffering from chronic pain frequently develop comorbid psychological disorders, including anxiety, depression, post-traumatic stress disorder, and various psychiatric syndromes. These psychological complications not only affect patients' pain perception and responses, but may also constitute critical obstacles during pain management interventions. Acupuncture is a long-established clinical practice that has demonstrated remarkable efficacy in alleviating diverse pain types and has shown favorable therapeutic outcomes in ameliorating emotional disturbances such as anxiety and depression. The precise mechanisms underlying acupuncture-induced analgesia and anxiolytic effects, however, remain to be fully elucidated. In this context, it is essential to establish suitable and stable animal models to allow in-depth investigations into the pathogenesis of pain-related emotional disorders and the mechanistic foundations of acupuncture. This article presents a comprehensive review of recent literature regarding the selection of experimental animals, model-establishment methodologies, and behavioral-assessment paradigms pertaining to animal model platforms of chronic pain with comorbid anxiety. We also provide an in-depth discussion of research advancements regarding acupuncture intervention parameters, including needling techniques, acupoint selection, treatment duration, and efficacy evaluation within these animal models. This review proposes comprehensive and reference strategies for constructing preclinical animal models to investigate the mechanisms of acupuncture in managing chronic pain with comorbid anxiety, thus supporting scientific advancements in related research fields.

【Keywords】 acupuncture; chronic pain; anxiety; animal model; behavioral assessment

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

慢性痛是临床上最常见的症状之一,它不仅引起疼痛感,还广泛影响患者的生活质量,包括情绪、睡眠和认知功能等多个方面^[1]。流行病学调查显示,全球各地慢性疼痛的患病率在 11% ~ 40%^[2],且慢性疼痛患者出现焦虑、抑郁等负性情绪的比例可高达 50%^[3]。国际疼痛协会(International Association for the Study of Pain, IASP)在 2020 年提出了有关疼痛的最新定义^[4]:“与实际或潜在组织损伤相关的,或类似的不愉快感觉和情感体验”。这表明疼痛可能源自多种疾病,并且可能伴随抑郁、焦虑等负性情绪。疼痛伴发的焦虑情绪、恐惧心理等因素也可能会进一步加剧疼痛感,形成“疼痛-焦虑-深度疼痛”的恶性循环,从而增加了临床治疗的复杂性。针刺作为一种非药物、非侵入性疗法,其操作简便、起效迅速等特点使其成为一种安全且可接受的治疗选择,已被广泛应用于疼痛和焦虑等情绪障碍的临床治疗^[5-6]。针刺治疗能够显著提高患者的痛阈,降低其对疼痛的敏感性,并能有效缓解患者的低落心境和负性情绪,减轻失眠、焦虑等相关症状,且无明显不良反应。然而,针灸的作用机制尚未得到广泛认可的科学解释。动物模型作为现代实验研究的重要工具,在针灸研究中扮演着分析针刺原理和疗效的关键角色。因此,构

建理想的动物模型平台是研究针刺治疗慢性痛及痛情绪作用机制的必要前提。本综述旨在总结目前广泛应用、稳定且具有良好重复性的慢性痛伴焦虑情绪的动物模型及针刺干预平台的现状,为针刺治疗慢性痛伴焦虑情绪的机制研究提供更广泛的前期动物模型构建参考。

1 慢性痛伴发痛焦虑动物模型的构建

通过对中国知网、万方、维普三大中文数据库及 PubMed、Web of Science 两大外文数据库的深入检索,本文系统地汇总了慢性痛伴发痛焦虑样情绪动物模型的动物种类和造模方法。选取了具有代表性的模型,详细列述于表 1 中。

1.1 模型动物的选取

目前,啮齿类动物如小鼠和大鼠因其来源充足、繁殖快、成本低等优势,在临床前疼痛伴焦虑模型的构建中占据着主导地位^[21-23]。此外,斑马鱼、果蝇、线虫等动物的基因测序结果较为完善,基因序列信息容易控制,结构简单,生命周期较短,在慢性疼痛遗传和分子机制方面的研究具有一定的优势,然而,由于难以捕捉它们痛情绪的行为变化,这些模型在疼痛伴焦虑研究中的应用相对较少。更大的哺乳动物,例如狗、猪等因体

表 1 不同类型慢性痛伴发痛焦虑动物模型及其行为学检测

Table 1 Animal models of different types of chronic pain with pain anxiety and their behavioral tests

动物模型 Animal models	动物种类 及品系 Animal specie and strain	行为学测试 Behavioral tests	痛相关焦虑情绪 出现时间 Onset time of pain- related anxiety	行为学表现 Behavioral manifestation	参考文献 References
坐骨神经分 支损伤 Spared nerve injury	SD 大鼠 SD rat	机械痛,旷场,高架十字 迷宫 Paw withdrawal threshold, open field, elevated plus maze	术后 28 d 28 d after surgery	机械痛缩足反射阈值降低,中 央区活动距离减少,开放臂进 入次数和停留时间减少 Paw withdrawal thresholds significantly reduced, decreased distance traveled in the central zone, reduced number of open arms entries and dwell times	[7]
	Wistar 大鼠 Wistar rat	机械痛,旷场,高架十字 迷宫 Paw withdrawal threshold, open field, elevated plus maze	术后 8 周 8 weeks after surgery	机械痛缩足反射阈值显著降 低,中央区进入次数、停留时间 减少,开放臂进入次数、停留时 间减少 Paw withdrawal thresholds significantly reduced, decreased number of entries and dwell time in the central zone, reduced number of open arms entries and dwell times	[8]
	C57Bl/6J 小鼠 C57Bl/6J mouse	Von Frey 测试,高架零迷 宫,明暗箱,悬尾实验,强 迫游泳 Von Frey test, elevated zero maze, light-dark box, tail suspension test, forced swimming	术后 10 周 10 weeks after surgery	机械痛缩足反射阈值显著降 低,开放臂进入次数、停留时间 减少,暗箱停留时间增加,不动 时间增加 Paw withdrawal thresholds significantly reduced, decreased number of open arms entries and dwell times, increased dark box dwell time, increased immobilization time	[9]
	SD 大鼠 SD rat	机械痛,旷场,高架十字 迷宫 Paw withdrawal threshold, open field, elevated plus maze	术后 10 d 10 d after surgery	机械痛缩足反射阈值显著降 低,中央区停留时间减少,开放 臂停留时间减少 Paw withdrawal thresholds significantly reduced, decreased time spent in the central area, reduced time spent in the open arms	[10]
脊神经结扎 Spinal nerve ligation	SD 大鼠 SD rat	机械痛,条件性位置偏 好,糖水偏好,强迫游泳 Paw withdrawal threshold, conditioned place preference, sucrose preference, forced swimming	术后 4 周 4 weeks after surgery	机械痛缩足反射阈值显著降 低,蔗糖溶液的偏好显著降低, 不动时间增加 Paw withdrawal thresholds significantly reduced, significant decrease in sucrose solution preference, increased immobilization time	[11]

续表 1

动物模型 Animal models	动物种类 及品系 Animal specie and strain	行为学测试 Behavioral tests	痛相关焦虑情绪 出现时间 Onset time of pain- related anxiety	行为学表现 Behavioral manifestation	参考文献 References
	SD 大鼠 SD rat	热板测试, 丙酮滴落实 验, 旷场, 高架十字迷宫, 悬尾实验, 强迫游泳 Hot plate test, acetone drop test, open field, elevated plus maze, tail suspension test, forced swimming	术后 22 d 22 d after surgery	热痛缩足潜伏期显著降低, 冷 痛觉异常评分增加, 中央区停 留时间减少, 开放臂停留时间 减少, 不动时间增加, 游泳时间 和爬升时间减少 Significant decrease in paw withdraw latency, increased cold nociceptive abnormality scores, decreased central zone dwell time, decreased open arms dwell time, increased immobility time, decreased swimming time and climbing time	[12]
坐骨神经慢性 压迫损伤 Chronic constriction injury	Wistar 大鼠 Wistar rat	机械痛, 高架十字迷宫, 强迫游泳 Paw withdrawal threshold, elevated plus maze, forced swimming	术后 25 d 25 d after surgery	机械痛缩足反射阈值显著降 低, 开放臂停留的时间减少, 不 动时间增加 Paw withdrawal thresholds significantly reduced, decreased time spent in open arms, increased immobilization time	[13]
	C57BL/6J 小鼠 C57BL/6J mouse	热辐射痛, 机械痛, 旷场, 高架十字迷宫, 糖水偏好 Paw withdraw latency, paw withdrawal threshold, open field, elevated plus maze, sucrose preference	术后 21 d 21 d after surgery	热痛、机械痛缩足反射阈值显 著降低, 中央区停留时间减 少, 开放臂进入次数、停留时间 减少, 蔗糖溶液的偏好显著 降低 Paw withdraw latency and paw- withdrawal thresholds significantly reduced, decrease in central zone dwell time, number of open arms entries and dwell time decreased, preference for sucrose solution significantly decreased	[14]
远端眶下神经 慢性缩窄损伤 Distal infraorbital nerve chronic constriction injury	C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mouse	Von Frey 测试, 旷场, 高架十字迷宫 Von Frey test, open field, elevated plus maze	术后 14 d 14 d after surgery	机械痛缩足反射阈值显著降 低, 中央区进入次数、停留时间减 少, 开放臂进入次数、停留时间 减少 Paw withdrawal thresholds significantly reduced, decreased number of central zone entries and dwell time, reduced number of entries and dwell time in open arms	[15]

续表 1

动物模型 Animal models	动物种类 及品系 Animal specie and strain	行为学测试 Behavioral tests	痛相关焦虑情绪 出现时间 Onset time of pain- related anxiety	行为学表现 Behavioral manifestation	参考文献 References
完全弗氏佐剂 Complete Freund's adjuvant	SD 大鼠 SD rat	机械痛,旷场,高架零迷 宫,高架十字迷宫 Paw withdrawal threshold, open field, elevated zero maze, elevated plus maze	CFA 注射后 30 d 30 d after CFA injection	机械痛缩足反射阈值显著降 低,中央区停留时间减少,开放 臂进入次数、停留时间减少 Paw withdrawal thresholds significantly reduced, decreased time spent in the central area, reduced number of entries and time spent in the open arms	[16]
	Wistar 大鼠 Wistar rat	机械痛,旷场,高架十字 迷宫,明暗箱 Paw withdrawal threshold, open field, elevated plus maze, light-dark box	CFA 注射后 10 d 10 d after CFA injection	机械痛缩足反射阈值显著降 低,开放臂进入次数、停留时间 减少 Paw withdrawal thresholds significantly reduced, reduced number of entries and time spent in the open arms	[17]
	C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mouse	Von Frey 测试,旷场,高 架十字迷宫,新奇抑制摄 食实验,明暗箱 Von Frey test, open field test, elevated plus maze, novelty suppressed feeding, light-dark box	CFA 注射后 3 d 3 d after CFA injection	机械痛缩足反射阈值显著降 低,中央区停留时间减少,开放 臂停留时间减少 Paw withdrawal thresholds significantly reduced, decreased time spent in the central area, reduced dwell time in open arms	[18]
炎症性肠病 Inflammatory bowel disease	SD 大鼠 SD rat	旷场,高架零迷宫,明暗 箱,声学惊吓测试 Open field, elevated zero maze, light-dark box, acoustic stress response	三硝基苯磺酸注射 后 50 d 50 d after trinitro-benzene- sulfonic acid injection	中央区活动距离减少,垂直运 动减少,声学惊吓反应持续时 间增加 Reduced distance traveled in the central zone, decreased vertical movement, increased duration of acoustic startle response	[19]
慢性偏头痛 Chronic migraine	SD 大鼠 SD rat	机械痛,热板测试,旷场, 高架十字迷宫 Mechanical withdrawal threshold, hot plate test, open field, elevated plus maze	术后 7 d 和 14 d 7 d and 14 d after surgery	眶周机械痛反射阈值显著降 低,中央区活动距离、停留时 间、进入次数减少,开放臂进入 次数、停留时间减少 Significantly lower periorbital mechanical pain thresholds, decreased distance, dwell time, and number of entries in the central zone of activity, decreased number of entries and dwell time in open arms	[20]

型、费用和饲养等问题很少用于疼痛及焦虑方面的研究。虽然灵长类动物与人类高度相似,能较完整地模拟疾病进程,但其也受到来源、成本和伦理等限制,无法利用其广泛开展动物实验。

大、小鼠在疼痛伴发焦虑的基础研究中有着各自的优势,例如大鼠较小鼠体型较大且在进行操作时表现出更少的应激反应,更易进行手术模拟损伤,压力诱导等,这使它们成为涉及外科手术模

型的首选动物^[24]。小鼠尺寸小,饲养所需成本和空间更少,且减少了药理实验所需的药物量,并更易进行光遗传和深部神经结构成像等实验。且小鼠对外界环境变化敏感,不耐冷热、强光和噪声,常用于人类疾病模型的研究^[25-26],如癌症、疼痛及焦虑症等。

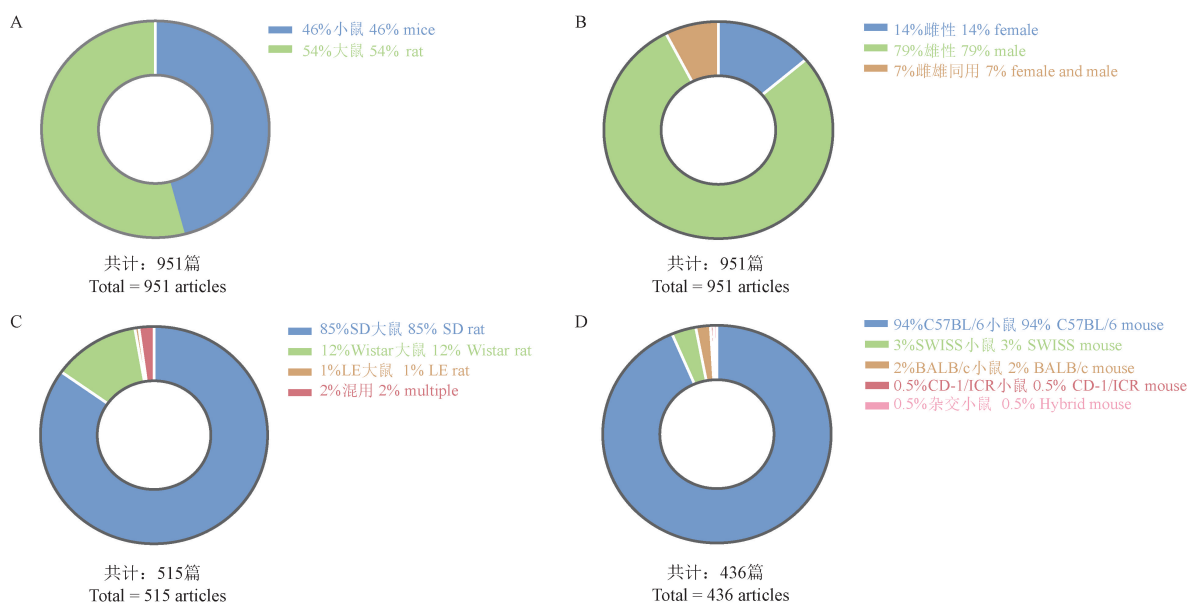
动物和人类的疼痛、情绪和压力是紧密相连的行为结构,每一种都由一系列遗传和环境因素决定^[27]。选取模型动物的品系、年龄、性别等都需要考虑。通过检索上述中文及外文数据库回顾了近 25 年发表的疼痛伴发焦虑样情绪的研究(关键词:慢性疼痛,焦虑,大鼠/小鼠),共纳入 951 篇中、英文相关文献,具体分析了包括“动物物种分类”“动物性别”“大鼠品系”“小鼠品系”四方面(见图 1)。

发现大鼠和小鼠的使用占比相当,大鼠的使用略多于小鼠(图 1A)。此外,只有约 14%使用了雌鼠,7%同时使用了雌鼠和雄鼠(图 1B)。虽然有明确的研究显示疼痛及相关行为的神经和免疫机制存在显著的性别差异^[28],但既往研究中使用雌鼠造模的仍是少数。大鼠研究中,大约

85%都使用了远交系(主要是 SD,图 1C)。其中不到 5%的小鼠研究使用远交系小鼠(例如 SWISS,图 1D),而有 90%以上的研究使用了 C57BL/6 近交系小鼠,与其他近交系相比,C57BL/6 小鼠表现出对热刺激的高敏感性及对损伤引起的超敏反应的快速恢复性^[29]。但也有研究指出,在慢性疼痛的相关研究中,选择远交系小鼠或许能更好地模拟患者的慢性疼痛,具有“广泛性表型”的特征^[30]。慢性疼痛伴随焦虑的发病与复杂的生活史息息相关,慢性疼痛临床好发于中年,病程迁延难愈,常累及情绪,但目前大多数研究选择的 6 ~ 12 周龄的年轻大鼠、小鼠(相当于人类的 15 ~ 20 岁)可能更适用于急性疼痛的研究。因此,开展慢性疼痛相关基础研究也应尝试较大周龄的大、小鼠进行实验,更贴合临床发病特点。选取合适的模型动物需要考虑包括上述在内的多重因素对啮齿动物模型产生的影响,从而建立更具有异质性的动物模型。

1.2 动物模型的建立

理想的动物模型应能够相对准确模拟临床患者表型的时间、解剖和病理生理等特征。同时



注:A:研究使用大鼠或小鼠作为主要模型动物的百分比;B:研究使用动物性别的百分比;C:研究使用大鼠品系的百分比;D:研究使用小鼠品系的百分比。

图 1 1999 ~ 2024 年 10 月发表的疼痛伴焦虑研究中使用到的啮齿动物分析

Note. A. Percentage of studies using rats or mouse as the primary model animals. B. Percentage of studies using animal sex. C. Percentage of studies using rat strains. D. Percentage of studies using mouse strains.

Figure 1 Rodent analyses used in studies of pain with anxiety published from 1999 to October 2024

具有高稳定性和可重复性,以确保动物实验结果的可靠性。慢性疼痛机制较急性疼痛更为复杂。目前,根据成因,慢性疼痛可分为神经性疼痛、炎症性疼痛和其他疾病诱发的慢性疼痛,涉及机体的系统性病变,其特点为自发性或诱发性的疼痛、痛觉过敏和感觉异常^[31]。这些慢性痛模型伴发行为学改变,均可作为慢性痛诱发痛情绪的动物模型。每种模型都会产生一个独特的疼痛反应的时间过程,持续时间短则几分钟(如福尔马林),长到几个月(如坐骨神经分支损伤),可以对不同时间出现的痛情绪进行短期或长期的研究,根据各模型自身优点和局限性,可用于解决广泛的实验问题。

1.2.1 慢性神经痛模型

慢性神经病理性疼痛(chronic neuropathic pain, CNP)是指外周或中枢神经系统损伤或功能障碍引起的慢性疼痛综合征,在普通人群中的患病率为 6.9% ~ 10%^[32]。在啮齿类动物中,诱导慢性神经性疼痛最常见的实验方法是通过完全或部分结扎、横断或压迫坐骨神经造成创伤性神经损伤,如最常用的外周神经病理性疼痛动物模型:坐骨神经分支损伤(spared nerve injury, SNI)模型、脊神经结扎(spinal nerve ligation, SNL)模型、坐骨神经慢性压迫损伤(chronic constriction injury, CCI)模型。SONG 等^[33]将小鼠(6 周龄)用三溴乙醇(0.2 mL/10 g)麻醉并维持 37 °C 体温,通过左侧股外侧切口暴露坐骨神经束,以尼龙线结扎腓总神经与胫神经后切除 2 mm 神经段,从而建立小鼠 SNI 模型。该模型通过精准控制神经损伤类型和数量,展现出高度可重复性优势。PRESTO 等^[34]用异氟醚对大鼠(8 周龄)进行麻醉,暴露大鼠左侧 L5 脊神经并用 6-0 无菌丝线将其紧密结扎,持续使用局部抗生素 5 d 以防感染,从而建立大鼠 SNL 神经病理性疼痛模型,诱导稳定而持久的周围神经病变。SILVA-CARDOSO 等^[35]在大鼠后肢肌内注射 10% 盐酸氯胺酮(75 mg/kg)和 2% 盐酸甲苯噻嗪(10 mg/kg)进行麻醉,将动物背侧位置于手术台上,通过坐骨神经股骨小转子近端 8 mm 处 4-0 镀铬线部分结扎(直径 3/4 处)从而建立大鼠 CCI 模型,术中强调严格消毒与肌群分层缝合,虽操作相对经典,但易受结扎力度差异影响且感染风

险需重点防控。综合而言, SNI 模型以标准化神经损伤见长; SNL 模型在脊髓功能分区研究中更具针对性, SNL 模型克服了 CCI 模型结扎神经松紧程度不一致的缺点,且能够将脊髓损伤与未损伤节段明确分开,有利于研究初级传入纤维在疼痛中的作用机制,需注意模型制作过程相对复杂,创伤严重,容易继发感染;而 CCI 模型则需权衡操作稳定性与结果可靠性,实际应用中需结合研究目标和实验条件择优选用。

1.2.2 慢性炎症痛模型

慢性炎症性疼痛是由于持续炎性反应、组织结构改变以及神经系统疾病等引起的关节、骨骼、肌肉、肌腱以及相关软组织的慢性疼痛。常见的炎性痛模型有完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)、角叉菜胶炎性痛(carrageenan inflammatory pain)、福尔马林痛(formalin pain)模型等。但角叉菜胶作为急性组织炎症引起的持续痛模型,局部痛觉过敏反应一般持续 6 ~ 8 h。福尔马林通常被用于诱导持续 45 ~ 90 min 的伤害性反应(即缩爪和舔舐),但无明显的后续痛过敏反应。角叉菜胶、福尔马林模型主要适用于检测消炎镇痛药物的效价等^[36]。其中在痛情绪的研究中最常用的是 CFA 模型。CFA 主要包含热灭活的结核杆菌,由石蜡油包水乳剂组成,刺激强烈且可引起持久的免疫反应,可用于诱导大、小鼠的持续性炎症疼痛模型等,主要引起 Th1 或 Th17 细胞免疫应答^[37]。WANG 等^[38]在小鼠后爪跖内表面单侧注射 20 μ L CFA,建立 CFA 诱导的小鼠慢性炎症性疼痛模型。PARENT 等^[39]在 SD 大鼠左后脚掌跖内注射 100 μ L CFA,注射量(以 1 : 1 的油和 0.9% 生理盐水乳液形式注射),其中含有相当于 200 μ g 结核分枝杆菌,诱发大鼠炎性疼痛。该模型发病周期长,造模方法操作简单,并可维持长达 4 周以上的痛觉过敏反应。

1.2.3 其他慢性痛模型

除上述常见的神经病理痛和炎性痛模型常伴有情绪样变化外, BURSTON 等^[40]待大鼠异氟醚麻醉后,将 50 μ L 单碘乙酸钠(sodium iodoacetate, MIA)溶液(1 mg MIA 稀释在 50 μ L 无菌盐水溶液中稀释)注射到大鼠膝髌下韧带关节腔中用于建立成年雄性 SD 和 Wistar Kyoto

(WKY)大鼠的骨关节炎(osteoarthritis, OA)和焦虑共病的啮齿动物疼痛模型,更好地模拟了关节病理学和临床 OA 疼痛的关键要素。此外,内脏疼痛模型也被广泛的运用于痛情绪的相关研究中。BAI 等^[41]通过向大鼠腹部导管内注入 2%三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱发胰腺炎,建立大鼠慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)疼痛模型并诱发疼痛相关的焦虑。LUO 等^[42]通过在 SD 大鼠饮用水中加入 0.1%碘乙酰胺(iodoacetamide, IAA)建立实验性胃炎模型,探究胃肠道炎症是否会对心理行为产生影响。ŠUTULOVIĆ 等^[43]通过向 Wistar 大鼠前列腺内单次注射 3% λ -角又菜胶诱导慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征(chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, CP/CPPS),该实验模型已被证明是探索其病因病理和合并症的有价值的模型之一。慢性疼痛中包含的癌痛也能引发诸多不良情绪,然而由于其发病相关复杂社会因素的不确定性,因此很少在痛情绪的动物研究中使用该模型。

2 行为学检测与评估

为了更好地验证上述相关动物疼痛伴发痛焦虑模型的构建成功与否,需要通过观察动物的疼痛行为和焦虑行为来评估模型的可靠性。诱发痛行为学评估方法主要用于研究痛觉过敏,诱发方式包括电、温度、机械和化学刺激等。旷场和高架十字迷宫实验是评估动物焦虑水平最常用的行为学检测方法。此外,还有明暗箱、新奇抑制摄食实验、大理石掩埋等行为学检测方法用于焦虑行为的研究。但值得注意的是:实验前应设定刺激的最高限值,当刺激量达到限值后,即使实验动物未出现预期的疼痛反应也不应再增加刺激量,以免产生组织损伤。上述相关行为学方法较为成熟,普及率高且实验器材容易获得,但观察者的操作熟练程度对实验结果影响较大,反复测试会引起实验动物产生焦虑情绪,从而影响测试结果。

2.1 疼痛行为学检测方法

机械性疼痛检测(如 Von Frey test, VFT)主要通过使用 Von Frey 纤维丝产生既定压力,刺激动物足底,以此压力-缩腿阈(paw withdrawal

threshold, PWT)作为伤害性感受阈,记录动物的机械缩足阈值。这种方法可以评估动物对机械刺激的反应,从而量化其疼痛程度;热辐射痛测试即哈格里夫斯测试(hargreaves test),通过辐射/红外热光源照射动物足底,记录动物产生缩足反应(thermal paw withdrawal latency, PWL)的时间,专门用于评估大鼠和小鼠等啮齿动物神经损伤和再生后的疼痛敏化或热痛反应恢复的实验^[44];冷/热板测试是将动物放置在温度设置为 4℃或 55℃的冷热板上,当动物接触到冷/热板时,会抬起爪子,抬起的次数将显示动物对冷/热刺激程度的反应,通过记录动物的反应时间(跳跃或舔脚表现)来评估它们对冷或热的疼痛反应。记录其出现躲避反应所需时间或者在一定时间内出现躲避反应的次数,以评价冷痛阈和热痛阈^[45]。此外,还有研究使用鬼脸量表^[46],它通过观察和量化痛苦表情来区分疼痛与非疼痛状态,并为疼痛程度提供量化指标。主要观察动物面部表情的变化,如面部眼眶收紧、耳廓伸展变为扁平等。

2.2 焦虑行为学检测方法

常用的行为学检测方法包括旷场实验(open field test, OFT)、高架十字迷宫(elevated plus maze, EPM)、明暗箱实验(light-dark box test, LDB)等。这些方法可以测试不同的慢性痛模型所产生的焦虑样情绪,且不同模型在不同时间产生的情绪有所差异。旷场行为学检测是将动物置于旷场的中央区域,然后在一定的时间内观察动物的活动情况,中心区域对动物而言既新奇又可能构成威胁,而边缘区域则相对安全。因此,若动物焦虑水平较高,它们更可能选择停留在边缘区域;相反,如果动物对中心区域的探索次数和停留时间增加,则表明其焦虑水平较低^[47]。高架十字迷宫实验利用了动物对新奇环境的探索倾向以及对高空开放臂的恐惧感,通过这种矛盾的心理状态来评估动物的焦虑水平。实验中,动物进入开放臂和闭合臂的次数总和被用来衡量其运动活动能力;而它们向下探索的次数则显示了在无保护环境下的探索行为。此外,动物在开放臂中所花费的时间比例和进入开放臂的次数比例也是评估其焦虑状态的重要指标^[48]。明暗箱实验是一种利用大鼠和小鼠对明亮区域的自然回避行为以及它们对轻微压力源(如新环境和

光照)的自发探索反应的心理行为实验。该实验通过监测动物在明亮区域(或黑暗区域)停留的时间和它们在两个区域之间穿梭的次数,来评估它们的焦虑水平,这些是评价焦虑的经典行为指标^[49]。新奇抑制摄食(novelty suppressed feeding, NSF)测试是一种广泛应用于评估抗抑郁药物的效果以及研究动物模型中的情绪反应的实验方法。该测试通过观察动物在新奇环境中对新奇食物的摄取行为来进行。在禁食后,动物会因饥饿而产生摄食动机,但同时新环境会引发恐惧感,从而产生摄食需求与恐惧新环境之间的矛盾冲突。动物的焦虑水平会影响其摄食的潜伏期,即从放入新奇环境到开始摄食的时间长度。通过测量这一潜伏期,可以推断动物的应激反应和焦虑程度^[50]。大理石埋藏实验(marble burying test, MBT)也常用于焦虑行为的研究中,实验动物(如小鼠)被放置在一个装有干净松木屑和若干小球(如大理石)的笼子中。动物可能会因为焦虑而将小球埋在松木屑中,观察动物埋藏小球的数量和速度,旨在衡量动物的焦虑和强迫症状^[51]。尽管这些模型并不完全等同于人类焦虑情绪的表现,但它们在研究焦虑的生物化学基础和抗焦虑药物的作用机理方面具有重要价值。这些实验主要基于动物的自然行为,无需额外训练,使用的实验设备简单但需精确操作。通过数据分析软件对行为指标进行量化,可以较为客观地评估动物的焦虑症状,进而评价抗焦虑干预措施的有效性。

2.3 模型构建的行为学评估

不同的造模方式代表动物处于不同的特定环境和病理状态,通过观察和分析动物疼痛状态下的焦虑行为,可推断其焦虑程度。每种方法都有其独特的应用范围和利弊,研究者可以根据实验的具体需求选择适用的行为学检测方法。GAO 等^[52]利用 SNI 慢性神经性疼痛模型诱导小鼠表现出明显的痛觉过敏症状,造模后 SNI 小鼠疼痛感知的机械阈值急剧降低。采用旷场和高架十字迷宫观察模型大鼠的焦虑样行为。在术后 2 周,与假手术小鼠相比,虽然在旷场实验中移动的总距离相似,但 SNI 小鼠在旷场中心区域停留的时间更短,在高架十字迷宫开放臂的停留时间和进入开放臂的百分比减少。SANG 等^[8]采用

上述相同的模型和行为学检测发现大鼠出现机械性异常性疼痛,其特征为同侧(受伤)侧触觉刺激的 PWT 降低。SNI 大鼠的神经性疼痛状态始终持续存在实验的整个时期(1 ~ 8 周),同时诱发慢性疼痛相关的焦虑样行为。术后第 8 周,在高架十字迷宫测试中,显示 SNI 组大鼠进入开放臂次数和在两个开放臂停留的时间显著减少。在旷场实验中,与盐水组相比,SNI 大鼠进入中心区次数显著减少。但旷场移动总距离无显著差异,表明 SNI 大鼠的运动能力不受影响。MAZZITELLI 等^[53]使用成熟的 SNL 模型在大鼠的左后爪诱导神经病变,与假手术组相比,SNL 大鼠的急性期和慢性期 Von Frey 实验中的机械阈值均显著降低,在旷场实验中心区花费的时间均显著减少,而大鼠在高架十字迷宫中进入开放臂的次数仅在 SNL 诱导后 4 周后显著减少,大鼠开始出现明显的焦虑样情绪。JIANG 等^[10]基于此模型,在造模后 10 d 观察大鼠焦虑样行为,发现大鼠在旷场中央区停留时间显著减少,高架十字迷宫开放臂停留时间显著减少。

YU 等^[54]分别建立了小鼠炎症性疼痛、SNI 模型研究小鼠急性痛和慢性痛诱发的焦虑样行为,分别在 CFA 注射 4 h 和 SNI 术后 21 d 检测机械痛及旷场、高架十字迷宫评估小鼠痛焦虑行为学变化,发现 CFA 小鼠和 SNI 小鼠的机械痛阈值显著降低,旷场中心区停留时间、高架十字迷宫开放臂停留时间均显著降低,证实无论急性还是慢性疼痛均会诱发小鼠的焦虑样行为。YAMAUCHI 等^[55]建立了小鼠 SNI 模型,通过 Von Frey 机械痛测试以评估触觉异常性疼痛,采用旷场、高架十字迷宫、明暗箱、新奇摄食抑制实验并应用 Z-score 归一化来评估小鼠不同行为的情绪变化。发现术后 4 周内 SNI 小鼠受伤(同侧)后爪机械刺激的阈值均降低,表明存在机械异常性疼痛。手术 4 周后,SNI 小鼠的旷场实验中进入中心区的次数、高架十字迷宫开放臂和明暗箱实验中明亮区的停留时间均较低,表明焦虑样行为增强。在高架十字迷宫测试中,SNI 小鼠在开放臂双臂活动的距离与总活动距离的百分比显著低于假手术组,表明 SNI 小鼠开放臂探查的减少不是由于运动活动的减少。研究者还计算了情绪 Z-score 来评估这些测试中行为的一致性。SNI

小鼠的情绪 Z-score 显著低于假手术组,表明慢性疼痛增强了焦虑样行为。此外,在新奇抑制摄食测试中,SN1 小鼠咬食颗粒的潜伏期增加,这也表明焦虑样行为增强。

3 针刺干预慢性痛伴发痛焦虑动物模型的效应研究平台

针灸是一门防病治病的实用科学,也是中医中的一个重要分支。针刺技术是指通过不同种类的针具或非针具配合一定的手法或电刺激人体某些部位(穴位)的方法。手针(manual acupuncture, MA)是将针刺入穴位,然后以不同的手法力度捻转针头,而电针(electroacupuncture, EA)则是通过插入的针头向穴位输送刺激电流^[56]。目前针刺治疗疼痛伴焦虑研究基于上述多种模型的构建及行为学评估方法,结合不同的穴位、刺激频率、治疗周期等不同针刺干预条件逐渐形成了较为多样的针刺干预慢性痛伴发痛焦虑样情绪动物模型平台。检索相关基础研究发现,针刺在无论在炎性痛还是神经痛相关模型中都显示积极干预作用(见表 2),并且大多数研究都使用了电针干预的方法。电针的参数、频率及干预时间都可能对针刺效应产生影响,有研究表明对于急性疼痛相关症状多数选用高频、弱刺激、短时间为佳;而慢性痛可选用低频、强刺激、长时间为佳^[57]。就具体疾病而言,如神经病理痛模型而言,多数研究干预以低频(2 Hz)或变频(2/100 Hz),中低强度刺激(1 ~ 3 mA),时间 30 ~ 45 min,每日或隔日 1 次为优;慢性炎性痛模型干预上选用高频(100 Hz)或变频(2/15 Hz 或 2/100 Hz)中低强度刺激(1 ~ 3 mA),时间 30 ~ 45 min。此外,SHAO 等^[58]还对比了电针和强刺激(strong manual acupuncture, sMA, 每分钟 180 次)、弱刺激(mild manual acupuncture, mMA, 每分钟 60 次)手针对 SNL 大鼠疼痛及焦虑的改善情况,发现无论强刺激还是弱刺激手针都能显著缓解大鼠神经病理性疼痛模型的机械过敏性,增加大鼠在开放臂中的探索和停留时间,减轻疼痛和焦虑样行为,而电针刺激则没有改善焦虑效果。表明在缓解机械过敏和伴随的焦虑方面,sMA 比 mMA 和 EA 更有效,不同的效果可能反映了脊髓

上通路,特别是大脑神经核传入激活的差异。在穴位选取上,在神经性病理模型中,常选择环跳(GB 30)作为主穴,阳陵泉(GB 34)作为配穴来缓解 SNL 引起的神经病理性疼痛^[59]。在解剖学上,L4、L5 和 L6 脊神经合并为坐骨神经,坐骨神经又分为腓总神经和胫神经^[60]。而 GB 30 解剖学定位位于臀部,是股骨大转子和骶管裂孔连线的中外 1/3 的位置,其浅层布有臀上皮神经,深层有坐骨神经、臀下神经、股后皮神经^[61]。因为 L5 脊神经结扎引起的神经病理性疼痛在临床上与腰背痛相似。腰背痛常以 GB 30 为主穴或基本穴,腰背痛伴有下肢麻木、疼痛时以 GB 34 为配穴^[62]。在炎性痛模型中,常选用足三里(ST36)作为主穴^[63],足三里具有调补气血,疏通经络的良好疗效,在中医理论中被视为“保健要穴”^[64]。现代研究证明电针刺激足三里穴的抗炎作用可能与其能够降低迷走神经背核中乙酰胆碱能神经元上抑制性受体的表达,兴奋颈/膈下迷走神经有关,为穴位相对特异性的存在提供了现代神经解剖学基础^[65]。手针或电针镇痛抗焦虑本质上是痛区传入冲动与穴位之间在背根神经节和中枢神经系统的整合过程^[66-67]。此外,针刺在不同模型治疗持续时间从 1 ~ 30 d 不等,表明针刺对疼痛不同类型干预的效应周期与治疗的频率和持续时间紧密相关,与其在临床上中医“同病异治”理论异曲同工。

4 讨论

疼痛带来的负面情绪,可能会使患者对疼痛本身以及可能导致疼痛的活动产生恐惧反应,严重影响持续性疼痛患者的日常生活。疼痛伴焦虑的治疗是一个复杂且充满挑战的领域,有必要区分疼痛治疗中的感觉变化和情感变化,这种行为学变化的背后机制仍有许多需要探索的地方。

疼痛诱发焦虑样行为的研究需要依赖于临床前动物模型来深入探讨该疾病的相关机制,与人类研究相比较,动物研究无法通过自述或者问卷调查的形式直接获知其情绪,只能通过行为学检测对其情绪进行测量,所以确定疼痛伴痛焦虑情绪的动物模型的成功构建,需要经典的情绪行为学方法来评估。然而动物模型有着自身的局限性,实验中会出现假阳性和假阴性的可能,有

表 2 针刺干预慢性痛伴发焦虑动物模型的平台

Table 2 Platforms for acupuncture intervention in animal models of chronic pain accompanied by pain anxiety

动物种类 及品系 Animal species and strain	动物模型 Animal models	针刺干预方 式及参数 Acupuncture intervention modalitie and parameter	穴位选择 Point selection	干预周期 Intervention period	行为学测试 Behavioral test	行为学表现 Behavioral performance	参考文献 References
SD 大鼠 SD rat	坐骨神经慢 性压迫损伤 Chronic constriction injury	EA, 2 Hz, 0.5 ~ 1.5 mA, 30 min	足三里 阳陵泉 Zusanli Yanglingquan	术后第 8 ~ 28 天,隔天 1 次,共 11 次 Days 8 ~ 28 after surgery, every other day, 11 times in total	机械痛,旷场, 高架十字迷宫, 强迫游泳 Mechanical withdrawal threshold, open field, elevated plus maze, forced swimming	机械痛缩足反射阈值显 著升高,中央区活动距离 及停留的时间增加,开放 臂活动距离及停留的时 间增加,不动时间缩短 Significant increase in mechanical withdrawal thresholds, increased distance traveled and time spent in the central region, increase in distance traveled and time spent in the open arms, decreased immobilization time	[68]
	脊神经结扎 Spinal nerve ligation	EA, 2/100 Hz, 0.5 ~ 1.5 mA, sMA, 180 times/min, mA, 60 times/min, 30 min	环跳 阳陵泉 Huantiao Yanglingquan	术后第 1 ~ 12 天,间隔两 天 1 次,共 4 次 Days 1 ~ 12 after surgery, two days apart, 4 times in total	机械痛,高架 零迷宫 Paw withdrawal threshold, elevated zero maze	开放臂活动距离百分比、 停留时间均增加 Increased percentage of distance traveled and time spent in open arms	[58]
	完全弗氏 佐剂 Complete Freund's adjuvant	EA, 2/100 Hz, 0.5 ~ 1.5 mA, 30 min	足三里 昆仑 Zusanli Kunlun	注射 CFA 后 第 28 ~ 30 天,每天 1 次 Day 28 ~ 30 after CFA injection, once daily	机械痛,旷场, 高架零迷宫 Paw withdrawal threshold, open field, elevated zero maze	机械痛缩足反射阈值升 高,旷场中心活动距离百 分比及停留时间增加,开 放臂进入次数、停留时间 均增加 Increase in mechanical withdrawal thresholds, increased percentage of distance traveled in central zone and dwell time, increased number of open arms entries and dwell time	[69]
	完全弗氏 佐剂 Complete Freund's adjuvant	EA, 2/100 Hz, 0.5 ~ 1.5 mA, 30 min	足三里 昆仑 Zusanli Kunlun	注射 CFA 后 第 26 ~ 31 天,每天 1 次 Day 26 ~ 31 after CFA injection, once daily	机械痛,旷场, 高架零迷宫,新 奇抑制摄食 实验 Paw withdrawal threshold, open field, elevated zero maze, novelty suppressed feeding	机械痛缩足反射阈值显 著升高,中央区活动距离 百分比、停留时间增加, 开放臂活动距离百分比、 停留时间增加,进食潜伏 期显著降低 Significant increase in mechanical withdrawal thresholds, increased percent distance traveled, dwell time in central zone, percentage of distance traveled, dwell time increased in open arms, significant decrease in feeding latency	[70]

续表 2

动物种类 及品系 Animal species and strain	动物模型 Animal models	针刺干预方 式及参数 Acupuncture intervention modalitie and parameter	穴位选择 Point selection	干预周期 Intervention period	行为学测试 Behavioral test	行为学表现 Behavioral performance	参考文献 References
Wistar 大鼠 Wistar rat	完全弗氏 佐剂 Complete Freund's adjuvant	EA, 100 Hz, 0.5 ~ 1.5 mA, 60 min	足三里 三阴交 Zusanli Sanyinjiao	注射 CFA 后 第 29 天 Day 29 after CFA injection	机械痛,旷场 Paw withdrawal threshold, open field	机械痛缩足反射阈值 显著升高,中央区停 留时间增加 Significant increase in mechanical withdrawal thresholds, increased central zone dwell time	[71]
	角叉菜胶 Carrageenan	EA, 2/100 Hz, 1 ~ 2 mA, 30 min	足三里 Zusanli	注射后 5 h, 第 1 ~ 5 天, 每天 1 次 5 h post- injection, days 1 ~ 5, once daily	机械痛,高架零 迷宫,旷场 Paw withdrawal threshold, elevated zero maze, open field	机械痛缩足反射阈值升 高,中央区停留时间增 加,开放臂停留时间增加 Increase in mechanical withdrawal thresholds, increased central zone dwell time, increased open arms dwell time	[72]
	完全弗氏 佐剂 Complete Freund's adjuvant	EA, 2/100 Hz, 0.5 ~ 1.0 mA, 10 min	足三里 昆仑 百会 印堂 Zusanli Kunlun Baihui Yintang	注射 CFA 后 第 22 ~ 28 天,每天 1 次 Day 22 ~ 28 after CFA injection, once daily	热辐射痛,机械 痛,旷场大理石 掩埋,糖水偏好, 强迫游泳, 条件位置偏好 Paw withdraw latency, paw withdrawal threshold, open field, sucrose preference, marble burying, forced swimming, conditioned place preference	热痛及机械痛缩足 反射阈值升高,中 央区停留的时间 增加,蔗糖溶液的 消耗量增加,埋弹 珠的次数减少, 不动的时间缩短 Paw withdraw latency and mechanical withdrawal thresholds significantly reduced, increased time spent in the central zone, increased consumption of sucrose solution, decreased number of marbles buried, decreased duration of immobilization	[73]
	BALB/c 小鼠 BALB/c mouse	坐骨神经慢 性压迫损伤 Chronic constriction injury	足三里 阳陵泉 Yanglingquan	术后第 8 ~ 15 天, 每天 1 次 Once a day on days 8 ~ 15 after surgery	热辐射痛,机械 痛,旷场,悬尾 实验,强迫游泳 Mechanical withdraw latency, mechanical withdrawal threshold, open field, tail suspension test, forced swimming	热痛及机械痛缩足 反射阈值升高,中 央区停留的时间 增加,不动时间 缩短 Paw withdraw latency and mechanical withdrawal thresholds significantly reduced, increased duration of stay in the central zone, shorter duration of immobilization	[74]

续表 2

动物种类 及品系 Animal species and strain	动物模型 Animal models	针刺干预方 式及参数 Acupuncture intervention modalitie and parameter	穴位选择 Point selection	干预周期 Intervention period	行为学测试 Behavioral test	行为学表现 Behavioral performance	参考文献 References
C57BL/6J 小鼠 C57BL/6J mouse	眶下神经 横断 Infraorbital nerve transection	EA, 2 Hz, 1 mA, 30 min	百会 下关 Baihui Xiaguan	术后第 7 天 开始,连续 14 d(即第 1、 3、5、7、9、11 和 13 天), 隔天 1 次 Starting on day 7, every other day for 14 consecutive days (i. e. , days 1, 3, 5, 7, 9, 11, and 13).	机械痛,旷场, 高架十字迷宫, 丙酮实验,转 棒疲劳实验 Paw withdrawal threshold, open field, elevated plus maze, acetone test, rotarod test	机械痛缩足反射阈值升 高,中央区停留时间和穿 越次数显著增加,开放臂 的进入次数、停留时间显 著增加,口面擦拭时间显 著减少 Increase in mechanical withdrawal thresholds, significant increase in central zone dwell time and traversals, significantly increased number of entries and dwell times in the open arms, significant decrease in orofacial wipe time	[75]
	坐骨神经分 支损伤 Spared nerve injury	EA, 0.3 mA, 2.0 Hz, 30 min	足三里 三阴交 Zusanli Sanyinjiao	术后第 8、10、 12、14、16 天, 每天 1 次 Once a day on day 8, 10, 12, 14 and 16 after surgery	机械痛,旷场, 高架十字迷宫 Paw withdrawal threshold, open field, elevated plus maze	机械痛缩足反射阈值升 高,中央区停留时间增 加,开放臂停留时间 增加 Increase in mechanical withdrawal thresholds, increased central zone dwell time, increased open arms dwell time	[76]

研究表明,近交系 C57BL/6 小鼠的情绪状态不由疼痛的存在而改变^[77],在痛情绪研究中使用该品系的小鼠还存在一定的争议。因此主张纳入多种行为学进行全面评价并应用 Z-score 归一化来评估动物不同行为的情绪变化,为后续无论针刺或药物干预机制研究提供更坚实的动物模型基础。

针刺治疗能有效缓解焦虑情绪及不同类型慢性疼痛症状。与其他疗法相比,针刺更具安全性及经济性,这对长期身处疼痛的患者而言是一个显著的优势。但目前针刺刺激强度和方式的不同可能导致治疗效果的差异,不同研究往往会选取不同的腧穴进行针刺镇痛及抗焦虑的机制探索,手针和电针在治疗疼痛伴焦虑症模型动物使用的最优参数尚不明确。此外,对于由其他病因引起的疼痛,如肌纤维痛、内脏痛、带状疱疹后遗痛等引发的负面情绪,针刺干预其参数及周期

鲜有报道,以上都值得进一步研究。

为更好地推进针刺干预慢性痛伴发痛焦虑动物模型的效应平台构建及行为学评估科学研究,今后相关研究的开展还需从以下 4 个方面考虑:(1) 优化针刺参数,如针刺频率、强度、时间等,以提高针刺干预的疗效。例如,不同频率的电针刺激对慢性疼痛和焦虑的改善效果存在差异,高频电针刺激可能更有利于缓解疼痛,而低频电针刺激可能对焦虑的改善更为有效;(2) 深入探讨针刺的选穴规律,寻找与慢性疼痛伴发痛焦虑相关的特定穴位或穴位组合,对于提高针刺治疗的效果至关重要;(3) 在行为学评估过程中,建立时间序列,即在不同的时间点对动物进行行为学测试,以观察针刺干预对痛焦虑的动态变化,有助于了解针刺干预的起效时间、持续时间以及长期效果,为临床应用提供重要参考;(4) 在动物模型研究的基础上,加强与临床研究的结

合,建立动物模型与临床的桥梁。通过比较动物模型和临床患者的疼痛和焦虑症状、神经生物学指标等,可以验证动物模型的可靠性和有效性,为临床研究提供重要参考。

虽然慢性疼痛伴痛焦虑动物模型平台仍然存在一些挑战和限制,例如缺乏临床对应性、不同品系的鼠类对模型反应的异质性等,但随着技术的更新和提高,预计会有更多更准确的动物模型及评估方法被开发和运用于疼痛伴焦虑的研究中。针刺对疼痛伴焦虑干预的研究和临床应用正处在一个快速发展的阶段,未来的研究将需要更多的创新和跨学科合作,以实现更有效的疼痛和焦虑管理。

参 考 文 献(References)

- [1] ZHUO M. Neural mechanisms underlying anxiety-chronic pain interactions [J]. *Trends Neurosci*, 2016, 39(3): 136–145.
- [2] COHEN S P, VASE L, HOOTEN W M. Chronic pain; an update on burden, best practices, and new advances [J]. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2082–2097.
- [3] FEINGOLD D, BRILL S, GOOR-ARYEH I, et al. Depression and anxiety among chronic pain patients receiving prescription opioids and medical marijuana [J]. *J Affect Disord*, 2017, 218: 1–7.
- [4] RAJA S N, CARR D B, COHEN M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises [J]. *Pain*, 2020, 161(9): 1976–1982.
- [5] ZHANG H, SUN J, WANG C, et al. Randomised controlled trial of contralateral manual acupuncture for the relief of chronic shoulder pain [J]. *Acupunct Med*, 2016, 34(3): 164–170.
- [6] AMORIM D, BRITO I, CASEIRO A, et al. Electroacupuncture and acupuncture in the treatment of anxiety-A double blinded randomized parallel clinical trial [J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2022, 46: 101541.
- [7] FU S, SUN H, WANG J, et al. Impaired neuronal macroautophagy in the prelimbic cortex contributes to comorbid anxiety-like behaviors in rats with chronic neuropathic pain [J]. *Autophagy*, 2024, 20(7): 1559–1576.
- [8] SANG K, BAO C, XIN Y, et al. Plastic change of prefrontal cortex mediates anxiety-like behaviors associated with chronic pain in neuropathic rats [J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 1744806918783931.
- [9] LAX N C, PARKER S J, HILTON E J, et al. Cyanobacterial extract with serotonin receptor subtype 7 (5-HT₇ R) affinity modulates depression and anxiety-like behavior in mice [J]. *Synapse*, 2018, 72(11): e22059.
- [10] JIANG H, FANG D, KONG L Y, et al. Sensitization of neurons in the central nucleus of the amygdala *via* the decreased GABAergic inhibition contributes to the development of neuropathic pain-related anxiety-like behaviors in rats [J]. *Mol Brain*, 2014, 7: 72.
- [11] JIANG H, LIU J P, XI K, et al. Contribution of AMPA receptor-mediated LTD in LA/BLA-CeA pathway to comorbid aversive and depressive symptoms in neuropathic pain [J]. *J Neurosci*, 2021, 41(34): 7278–7299.
- [12] MOKHTARI T, YUE L P, HU L. Exogenous melatonin alleviates neuropathic pain-induced affective disorders by suppressing NF- κ B/NLRP3 pathway and apoptosis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 2111.
- [13] CASPANI O, REITZ M C, CECI A, et al. Tramadol reduces anxiety-related and depression-associated behaviors presumably induced by pain in the chronic constriction injury model of neuropathic pain in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 124: 290–296.
- [14] ABDUL M, YAN H Q, ZHAO W N, et al. VTA-NAc glutaminergic projection involves in the regulation of pain and pain-related anxiety [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 1083671.
- [15] CHEN W J, NIU J Q, CHEN Y T, et al. Unilateral facial injection of Botulinum neurotoxin A attenuates bilateral trigeminal neuropathic pain and anxiety-like behaviors through inhibition of TLR2-mediated neuroinflammation in mice [J]. *J Headache Pain*, 2021, 22(1): 38.
- [16] WEI N, GUO Z, QIU M, et al. Astrocyte activation in the ACC contributes to comorbid anxiety in chronic inflammatory pain and involves in the excitation-inhibition imbalance [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(9): 6934–6949.
- [17] SPINIELI R L, CAZUZA R A, SALES A J, et al. Persistent inflammatory pain is linked with anxiety-like behaviors, increased blood corticosterone, and reduced global DNA methylation in the rat amygdala [J]. *Mol Pain*, 2022, 18: 17448069221121307.
- [18] CHEN Z J, SU C W, XIONG S, et al. Enhanced AMPAR-dependent synaptic transmission by S-nitrosylation in the vmPFC contributes to chronic inflammatory pain-induced persistent anxiety in mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(5): 954–968.
- [19] SALAMEH E, MELEINE M, GOURCEROL G, et al. Chronic colitis-induced visceral pain is associated with increased anxiety during quiescent phase [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 316(6): G692-G700.
- [20] LI Y, LI C, CHEN Q Y, et al. Alleviation of migraine

- related pain and anxiety by inhibiting calcium-stimulating AC1-dependent CGRP in the Insula of adult rats [J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1): 81.
- [21] 康美美, 王蓉. CCI 和 SNI 神经病理性疼痛动物模型的认知功能研究进展 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2021, 21(11): 761-764.
- KANG M M, WANG R. Research progress on the cognitive function of CCI and SNI neuropathic pain models [J]. *J Neurosci Ment Health*, 2021, 21(11): 761-764.
- [22] 殷利军, 陈辉, 熊利泽. 神经病理性疼痛动物模型的选择与建立 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2023, 29(10): 725-730.
- YIN L J, CHEN H, XIONG L Z. Selection and establishment of animal models of neuropathic pain [J]. *Chin J Pain Med*, 2023, 29(10): 725-730.
- [23] 刘曦, 龚黎燕. 基于急慢性疼痛的动物模型研究进展 [J]. *中国现代医生*, 2023, 61(27): 126-129.
- LIU X, GONG L Y. Research progress of animal models based on acute and chronic pain [J]. *Chin Mod Dr*, 2023, 61(27): 126-129.
- [24] 张秀娟, 郭铁成. 多种神经病理性疼痛大鼠模型的对比评价 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 42(8): 755-759.
- ZHANG X J, GUO T C. Comparative evaluation of various rat models of neuropathic pain [J]. *Chin J Phys Med Rehabil*, 2020, 42(8): 755-759.
- [25] PATTISON L A, CLOAKE A, CHAKRABARTI S, et al. Digging deeper into pain: an ethological behavior assay correlating well-being in mice with human pain experience [J]. *Pain*, 2024, 165(8): 1761-1773.
- [26] WANG Y, ZHANG X, YAO Y, et al. Inferior social hierarchy is vulnerable to anxiety-like behavior in chronic pain mice: Potential role of gut microbiota and metabolites [J]. *Neurobiol Dis*, 2024, 191: 106402.
- [27] NIELSEN C S, STUBHAUG A, PRICE D D, et al. Individual differences in pain sensitivity: genetic and environmental contributions [J]. *Pain*, 2008, 136(1/2): 21-29.
- [28] DANCE A. Why the sexes don't feel pain the same way [J]. *Nature*, 2019, 567: 448-450.
- [29] SADLER K E, MOGIL J S, STUCKY C L. Innovations and advances in modelling and measuring pain in animals [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2022, 23(2): 70-85.
- [30] Tuttle A H, Philip V M, Chesler E J, et al. Comparing phenotypic variation between inbred and outbred mice [J]. *Nature methods*, 2018, 15(12): 994-996.
- [31] FINCO G, EVANGELISTA M, SARDO S. Basic guide to chronic pain assessment: from neurophysiology to bedside [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2020, 86(12): 1321-1330.
- [32] 杜涛, 袁文茜, 曹伯旭, 等. 慢性神经病理性疼痛 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(7): 481-485.
- DU T, YUAN W Q, CAO B X, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain [J]. *Chin J Pain Med*, 2021, 27(7): 481-485.
- [33] SONG Q, WEI A, XU H, et al. An ACC-VTA-ACC positive-feedback loop mediates the persistence of neuropathic pain and emotional consequences [J]. *Nature Neuroscience*, 2024, 27(2): 272-285.
- [34] PRESTO P, JI G, PONOMAREVA O, et al. Hmgb1 silencing in the amygdala inhibits pain-related behaviors in a rat model of neuropathic pain [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 11944.
- [35] SILVA-CARDOSO G K, LAZARINI-LOPES W, HALLAK J E, et al. Cannabidiol effectively reverses mechanical and thermal allodynia, hyperalgesia, and anxious behaviors in a neuropathic pain model: Possible role of CB1 and TRPV1 receptors [J]. *Neuropharmacology*, 2021, 197: 108712.
- [36] BAI L, WANG W, DONG Y L, et al. Attenuation of mouse somatic and emotional inflammatory pain by hydralazine through scavenging acrolein and inhibiting neuronal activation [J]. *Pain Physician*, 2012, 15(4): 311-326.
- [37] STOOP J N, TIBBITT C A, VAN EDEN W, et al. The choice of adjuvant determines the cytokine profile of T cells in proteoglycan-induced arthritis but does not influence disease severity [J]. *Immunology*, 2013, 138(1): 68-75.
- [38] WANG T Z, WANG F, TIAN Z C, et al. Cingulate cGMP-dependent protein kinase I facilitates chronic pain and pain-related anxiety and depression [J]. *Pain*, 2023, 164(11): 2447-2462.
- [39] PARENT A J, BEAUDET N, BEAUDRY H, et al. Increased anxiety-like behaviors in rats experiencing chronic inflammatory pain [J]. *Behav Brain Res*, 2012, 229(1): 160-167.
- [40] BURSTON J J, VALDES A M, WOODHAMS S G, et al. The impact of anxiety on chronic musculoskeletal pain and the role of astrocyte activation [J]. *Pain*, 2019, 160(3): 658-669.
- [41] BAI Y, MA L T, CHEN Y B, et al. Anterior insular cortex mediates hyperalgesia induced by chronic pancreatitis in rats [J]. *Mol Brain*, 2019, 12(1): 76.
- [42] LUO J, WANG T, LIANG S, et al. Experimental gastritis leads to anxiety- and depression-like behaviors in female but not male rats [J]. *Behav Brain Funct*, 2013, 9: 46.
- [43] ŠUTULOVIĆ N, GRUBAČ Ž, ŠUVAKOV S, et al. Experimental chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome increases anxiety-like behavior: the role of brain oxidative stress, serum corticosterone, and hippocampal

- parvalbumin-positive interneurons [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6687493.
- [44] DEUIS J R, DVORAKOVA L S, VETTER I. Methods used to evaluate pain behaviors in rodents [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 284.
- [45] 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.
- [46] DE RANTERE D, SCHUSTER C J, REIMER J N, et al. The relationship between the Rat Grimace Scale and mechanical hypersensitivity testing in three experimental pain models [J]. *Eur J Pain*, 2016, 20(3): 417–426.
- [47] ZHANG X Y, DIAZ-DELCASTILLO M, KONG L, et al. A systematic review and meta-analysis of thigmotactic behaviour in the open field test in rodent models associated with persistent pain [J]. *PLoS One*, 2023, 18(9): e0290382.
- [48] DANDUGA R C S R, KOLA P K. Elevated plus maze for assessment of anxiety and memory in rodents [J]. *Methods Mol Biol*, 2024, 2761: 93–96.
- [49] SHANAZZ K, DIXON-MELVIN R, BUNTING K M, et al. Light-dark open field (LDOF): a novel task for sensitive assessment of anxiety [J]. *J Neurosci Methods*, 2021, 363: 109325.
- [50] FRANCOIS M, CANAL DELGADO I, SHARGORODSKY N, et al. Assessing the effects of stress on feeding behaviors in laboratory mice [J]. *eLife*, 2022, 11: e70271.
- [51] NICOLAS L B, KOLB Y, PRINSEN E P M. A combined marble burying-locomotor activity test in mice: a practical screening test with sensitivity to different classes of anxiolytics and antidepressants [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 547(1/2/3): 106–115.
- [52] GAO F, HUANG J, HUANG G B, et al. Elevated prefrontal cortex-to-basolateral amygdala circuit activity mediates comorbid anxiety-like behaviors associated with chronic pain [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(9): e166356.
- [53] MAZZITELLI M, YAKHNITSA V, NEUGEBAUER B, et al. Optogenetic manipulations of CeA-CRF neurons modulate pain- and anxiety-like behaviors in neuropathic pain and control rats [J]. *Neuropharmacology*, 2022, 210: 109031.
- [54] YU L, ZHU X, PENG K, et al. Propofol alleviates anxiety-like behaviors associated with pain by inhibiting the hyperactivity of PVN^{CRH} neurons via GABA_A receptor $\beta 3$ subunits [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(28): e2309059.
- [55] YAMAUCHI N, SATO K, SATO K, et al. Chronic pain-induced neuronal plasticity in the bed nucleus of the stria *Terminalis* causes maladaptive anxiety [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(17): eabj5586.
- [56] ZHAO Z Q. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia [J]. *Prog Neurobiol*, 2008, 85(4): 355–375.
- [57] LIANG Y, ZHOU J, SUN J, et al. The dose-effect relationship of electroacupuncture analgesia and its stimulus parameters: Progress in the last 3 decades [J]. *World J Acupunct Moxibust*, 2023, 33(1): 12–19.
- [58] SHAO X M, SHEN Z, SUN J, et al. Strong manual acupuncture stimulation of “Huantiao” (GB 30) reduces pain-induced anxiety and p-ERK in the anterior cingulate cortex in a rat model of neuropathic pain [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 235491.
- [59] WANG H, CUI J, ZHAO S, et al. Progress on the experimental research of sciatic nerve injury with acupuncture [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 1401756.
- [60] ARIZA J, SUTACHÁN J J, et al. Relationship between functional deficiencies and the contribution of myelin nerve fibers derived from L-4, L-5, and L-6 spinolumbar branches in adult rat sciatic nerve [J]. *Exp Neurol*, 2002, 173(2): 266–274.
- [61] CHAPPLE W. Proposed catalog of the neuroanatomy and the stratified anatomy for the 361 acupuncture points of 14 channels [J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2013, 6(5): 270–274.
- [62] KIM G, KIM D, MOON H, et al. Acupuncture and acupoints for low back pain: systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(2): 223–247.
- [63] OH J E, KIM S N. Anti-inflammatory effects of acupuncture at ST36 point: a literature review in animal studies [J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 813748.
- [64] CHIANG P, CHANG D, MOON H, et al. Neuroanatomical characteristics of the traditional acupuncture point location ST36 [J]. *Acupunct Med*, 2023, 41(6): 376–377.
- [65] LIU S, WANG Z, SU Y, et al. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis [J]. *Nature*, 2021, 598(7882): 641–645.
- [66] FANG J Q, DU J Y, LIANG Y, et al. Intervention of electroacupuncture on spinal p38 MAPK/ATF-2/VR-1 pathway in treating inflammatory pain induced by CFA in rats [J]. *Mol Pain*, 2013, 9: 13.
- [67] MEN C, WANG J, DENG B, et al. Decoding acupuncture electrical signals in spinal dorsal root ganglion [J]. *Neurocomputing*, 2012, 79: 12–17.
- [68] 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.
- [69] DU J, FANG J, WEN C, et al. The effect of electroacupuncture on PKMzeta in the ACC in regulating

- anxiety-like behaviors in rats experiencing chronic inflammatory pain [J]. Neural Plast, 2017, 2017: 3728752.
- [70] 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.
- [71] SHEN Z, ZHANG H, WU Z, et al. Electroacupuncture alleviates chronic pain-induced anxiety disorders by regulating the rACC-thalamus circuitry [J]. Front Neurosci, 2021, 14: 615395.
- [72] LI X, ZHU Y, SUN H, et al. Electroacupuncture inhibits pain memory and related anxiety-like behaviors by blocking the GABA_B receptor function in the midcingulate cortex [J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(11): 6613–6626.
- [73] YANG Y, WEI X, TIAN J, et al. Scalp electroacupuncture targeting the VTA^{DA} neurons to relieve negative emotions and promote the alleviation of chronic pain [J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1323727.
- [74] 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, 10(1): 104–113.
- [75] JIA Y Z, LI H T, ZHANG G M, et al. Electroacupuncture alleviates orofacial allodynia and anxiety-like behaviors by regulating synaptic plasticity of the CA1 hippocampal region in a mouse model of trigeminal neuralgia [J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 979483.
- [76] CHEN Y, TONG S, XU Y, et al. Involvement of basolateral amygdala-rostral anterior cingulate cortex in mechanical allodynia and anxiety-like behaviors and potential mechanisms of electroacupuncture [J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(9): e70035.
- [77] PITZER C, PORTA C L, TREEDE R D, et al. Inflammatory and neuropathic pain conditions do not primarily evoke anxiety-like behaviours in C57BL/6 mice [J]. Eur J Pain, 2019, 23(2): 285–306.

[收稿日期] 2024-12-11

《中国比较医学杂志》再次入编《中文核心期刊要目总览》

依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,《中国比较医学杂志》再次入编《中文核心期刊要目总览》2023 年版(即第 10 版)综合性医药卫生类的核心期刊!

《中文核心期刊要目总览》采用定量评价和定性评的学术水平和学术影响进行综合评价,受到学术界的广泛认同。

目前,本刊为中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》等数据库收录。

感谢编委、专家们的帮助与支持,感谢广大作者和读者朋友们的厚爱与信任。本刊编辑部将始终坚守办刊宗旨,不忘初心,严谨办刊,开拓进取,不断创新,向世界一流期刊看齐。

