

· 基础研究 ·

电针对慢性炎性痛大鼠镇痛作用及机制研究

刘盈君 方 芳 方剑乔 张静若 池细绿 陈华德

摘要 **目的** 观察电针对慢性炎性痛大鼠镇痛作用及患侧背根神经节及脊髓背角 Mas 相关 G 蛋白偶联受体 C(Mas-related G protein-coupled receptor C, MrgprC)的调节机制。**方法** 健康雄性 SD 大鼠 40 只,按随机数字表法分为正常组、模型组、针刺组、电针组,每组 10 只。右后足底注射完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)0.1 mL 建立慢性炎性痛模型,分别测量大鼠造模前及干预第 1、3、5、7 日及干预后患侧足缩腿阈(paw withdrawal thresholds, PWTs)。采用免疫印迹法检测大鼠干预后患侧背根神经节和脊髓背角 MrgprC 表达,采用免疫组化法检测患侧脊髓背角牛肾上腺髓质 22 肽(bovine adrenal medulla 22, BAM22)含量。**结果** 与正常组同期比较,模型组各时点 PWTs 降低($P < 0.01$)。与模型组同期比较,电针组干预第 5 日及干预后 PWTs 升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与针刺组同期比较,电针组干预后 PWTs 升高($P < 0.05$)。与正常组比较,模型组患侧背根神经节 MrgprC 表达及患侧脊髓背角浅层 BAM22 阳性细胞率升高($P < 0.01$)。与模型组比较,电针组患侧背根神经节 MrgprC 表达及患侧脊髓背角浅层 BAM22 阳性细胞率升高($P < 0.05$)。**结论** 电针对 CFA 诱导的慢性炎性痛有良好的镇痛效应,其作用机制可能与其上调患侧背根神经节 MrgprC 表达和患侧脊髓背角 BAM22 含量相关。

关键词 慢性炎性痛;电针;Mas 相关 G 蛋白偶联受体 C;牛肾上腺髓质 22 肽;背根神经节;脊髓背角

Analgesic Effect and Mechanism of Electroacupuncture on Rats with Chronic Inflammatory Pain
LIU Ying-jun, FANG Fang, FANG Jian-qiao, ZHANG Jing-ruo, CHI Xi-lv, and CHEN Hua-de
Department of Neurobiology and Acupuncture Research, Third Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310053)

ABSTRACT **Objective** To observe analgesic effect of electroacupuncture (EA) on rats with chronic inflammatory pain and its regulatory mechanism on ipsilateral dorsal root ganglion (DRG) and spinal dorsal horn (SDH) Mas-related G protein-coupled C receptor (MrgprC). **Methods** Totally 40 healthy male SD rats were divided into 4 groups according to random number table, i.e., the normal (N) group, the model (M) group, the acupuncture (Acu) group, the EA group, 10 rats in each group. The model of chronic inflammatory pain was established by subcutaneous injecting 0.1 mL complete Freund's adjuvant (CFA) into right hind paw. Paw withdrawal thresholds (PWTs) were measured before modeling, at day 1, 3, 5, 7, and after CFA injection, respectively. Expression levels of MrgprC in ipsilateral DRG and SDH were detected by Western blot. The content of bovine adrenal medulla 22 (BAM22) in SDH was detected by immunohistochemical assay. **Results** Compared with N group at each time point, PWTs significantly decreased in M group ($P < 0.01$). Compared with M group, PWTs significantly increased at day 5 of EA and after EA in EA group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with Acu group at each time point, post-EA PWTs significantly increased in the EA group ($P < 0.05$). Compared with N group, expression of MrgprC in ipsilateral DRG and ratio of BAM22 positive cells in ipsilateral SDH increased in M group ($P < 0.01$). Compared with M group, expression of MrgprC in ipsilateral DRG and ratio of BAM22 positive cells in ipsilateral SDH increased in the EA group ($P < 0.05$). **Conclusion** EA had favorable analgesic effect on

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81202755);浙江省自然科学基金资助项目(No.Y206754);国家中医药管理局中医药重点学科(针灸学)建设经费资助项目(No.国中医药发[2009]30号)

作者单位:浙江中医药大学第三临床医学院针灸神经生物学研究室(杭州 310053)

通讯作者:方 芳, Tel:13185096105, E-mail:343171561@qq.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.06.0690

chronic inflammatory pain induced by CFA, and its mechanism might be possibly associated with up-regulating MrgprC expression in ipsilateral DRG and BAM22 content in ipsilateral SDH.

KEYWORDS chronic inflammatory pain; electroacupuncture; Mas-related G protein-coupled receptor C; bovine adrenal medulla 22; dorsal root ganglia; spinal dorsal horn

慢性炎性痛广泛存在于各种疾病进程,是临床常见病^[1]。目前缓解炎性痛主要方法是抑制引起痛觉过敏的外周炎性介质合成及调控相应伤害性感受器^[2]。临床证实,仅通过抑制炎性介质合成(如非甾体抗炎药)或抑制免疫进程,镇痛效果均不佳。电针镇痛是有效的治疗慢性炎性痛的方法^[3-5]。然而电针通过何种机制发挥作用,至今仍不清楚。

近年报道,新型的 Mas 相关 G 蛋白偶联受体 C (Mas-related G protein-coupled receptor C, MrgprC), 又名感觉神经元特异性受体 1 (sensory neuron-specific receptor 1, SNSR1), 在完全弗氏佐剂 (complete freund's adjuvant, CFA) 诱导的慢性炎性痛中起重要的作用^[6]。牛肾上腺髓质 22 肽 (bovine adrenal medulla 22, BAM22) 作为一种内源性阿片样多肽,是目前发现的 MrgprC 唯一内源性激动剂^[7], 脊髓鞘内注射 BAM22 激活 MrgprC 能削弱 CFA 引发的早期痛觉过敏^[8]。

本实验拟通过 CFA 诱导建立慢性炎性痛模型,观察电针对慢性炎性痛大鼠患侧背根神经节和脊髓背角 MrgprC 表达及脊髓背角 BAM22 含量的影响,讨论电针镇痛作用及其相关机制。

材料与方法

1 实验动物 清洁级健康雄性 SD 大鼠 40 只, 2 月龄, 体重 (180 ± 20) g, 购自中国科学院上海实验动物中心, 生产合格证号: SCX (沪) 2008 - 0016, 由浙江中医药大学实验动物中心饲养, 饲养期间给予啮齿类动物标准颗粒饲料 (由实验动物中心提供) 及自由饮水, 12 h 循环灯光, 室温 (23 ± 2) °C。

2 主要试剂及仪器 兔抗大鼠 MrgprC 抗体 (批号: 0121212030827, 美国 Abnova 有限公司); 兔抗大鼠 BAM22 抗体 (批号: ab18788, 美国 Abcam 公司); CFA (批号: 051M8725, 美国 Sigma 公司); HRP 标记的 β -actin (批号: KC-5A08, 上海康成生物工程有限公司); 裂解液 RIPA (批号: P0013B, 强, 上海碧云天生物技术有限公司); 蛋白定量试剂盒 (批号: P1511, 北京普利莱基因技术有限公司); Western ECL 化学发光试剂盒 (批号: 102030314, 美国 Bio-rad 公司)。动态足底测量仪 (型号: 37450 型, 意大

利 Ugo basile 公司); 韩式穴位神经刺激仪 (型号: HANS-200A, 联创科技南京济生医疗科技有限公司); 全能台式高速冷冻离心机 (型号: Sorvall Biofuge Stratos, 美国 Thermo Scientific 公司); 酶标仪 (型号: SpectraMax M4, 美国美谷分子有限公司); 电泳 - 转印系统 (美国 Bio-Rad 公司); Thermo 冰冻切片机 (型号: HM550, 美国 Thermo Scientific 公司); 显微镜 (型号: Microm DM2500, 德国 Leica 公司); 凝胶成像系统 (型号: Image Quant LAS4000 型, 德国 GE 公司)。

3 动物分组及模型制备 根据完全随机数字表将大鼠分为正常组、模型组、针刺组、电针组, 每组 10 只。模型组、针刺组、电针组均于大鼠右侧足底皮下注射 CFA (0.1 mL/只)^[9], 建立慢性炎性痛模型。正常组于相同部位注射等量生理盐水。造模后 1 日, 大鼠出现右侧足跖红肿, 患肢跛行, 承重足偏向健侧等症状; CFA 造模后 1 日模型大鼠患侧足缩腿阈 (paw withdrawal thresholds, PWTs) 较正常组显著降低, 即为造模成功。该模型的制备过程简单且成熟, 其成功率达 90% 以上, 此次研究中模型成功率 100%。

4 干预方法 造模 1 日后开始干预, 电针组及针刺组用 0.25 mm × 13 mm 毫针刺双侧足三里穴、昆仑穴 (参照华兴邦大鼠穴位图谱)^[10], 电针组刺激波形为疏密波, 频率为 2/100 Hz, 强度为起始 1 mA 15 min, 后调为 2 mA 15 min, 1 次/日; 针刺组仅予针刺穴位, 不做手法且不接通电流, 连续干预 9 日。模型组仅做固定, 正常组不予任何处理。

5 观察指标及方法

5.1 大鼠患侧足跖 PWTs 检测 参照参考文献^[11]。于造模前及干预第 1、3、5、7 日及干预后检测大鼠患侧 PWTs。以 PWTs 作为指标观察各组大鼠机械痛阈。测量前, 先将大鼠放置于动态足底触觉仪, 全身可以自由活动, 适应环境 30 min。待大鼠安静后, 将直径为 0.5 mm 的金属丝置于大鼠足底正中 (避开足垫), 从 0 开始以 2.5 g/s 递增的强度刺激大鼠足底, 直至引发大鼠缩爪, 记录大鼠缩爪刺激强度, 连续测量 3 次, 每次间隔 5 min, 取平均值作为测定结果。设定最大刺激强度为 50 g, 截止时间为 20 s, 以免大鼠足爪损伤。

5.2 样本取材及处理 干预结束后大鼠行腹腔麻醉,用于免疫组化法检测的 5 只大鼠,采用 4%多聚甲醛经心灌注,快速剪取大鼠腰段脊髓(L4-L6 节段),4%多聚甲醛溶液固定 6 h,蔗糖溶液梯度脱水,经液氮速冻,放入-80℃冰箱中保存备用。用于 Western blot 检测的 5 只大鼠,仅灌注生理盐水,冰上剪取大鼠腰段脊髓(L4-L6 节段),切取脊髓背角,并取 L4-L6 背根神经节,立即置于-80℃冰箱中保存备用。

5.3 患侧背根神经节和患侧脊髓背角 MrgprC 表达检测 严格按照裂解液 RIPA(强)说明书操作流程提取蛋白,BCA 蛋白定量试剂盒来测定组织蛋白的含量。取适量蛋白样品,加等量 2×上样缓冲液,100℃变性 10 min。进行 SDS-PAGE 凝胶电泳:5%浓缩胶恒压 80 V,约 20 min;10%分离胶 120 V,约 2 h。目的条带转膜到 PVDF 膜(孔径 0.22 μm)上,10%分离胶半干转 15 V,45 min。5%脱脂奶粉/TBST 室温封闭 1 h,加入 5%脱脂奶粉/TBST 稀释兔抗大鼠 MrgprC 抗体(1:1 000),4℃过夜。TBST 漂洗 10 min×3 次,加入 TBST 稀释的山羊抗兔二抗(1:10 000)室温孵育 2 h;TBST 漂洗 10 min×3 次。使用 Western ECL 化学发光试剂盒进行显影操作,成像后,用 ImageQuant LAS 4000 凝胶图像分析系统对光密度(integratd optical density,IOD)进行分析,每组 5 只大鼠,以 MrgprC IOD 值与 β-actin IOD 值的比值表示 MrgprC 表达量。

5.4 患侧脊髓背角 BAM22 阳性细胞率检测 组织样本经 OCT 包埋,-20℃冰冻切片,切片厚度 30 μm,采用漂片法^[12],切片 PBS 漂洗后,入 3% H₂O₂ 溶液室温孵育 10 min;5%山羊血清 37℃孵育 1 h;滴加兔抗大鼠 BAM22 抗体(1:200),4℃孵育过夜;生物素标记的山羊抗兔 IgG(1:400)37℃孵育 1 h;HRP 标记的链霉卵白素(1:400)37℃孵育 1 h 后,DAB 显色,常规封片。每个步骤间均用 PBS 漂洗 3 次,10 min/次。阴性对照采用正常山羊血清代替一抗。Leica 显微镜下摄片后,由 Image Pro Plus 6.0 病理图像分析系统计算阳性细胞率。每组选取 5 只大

鼠,每只大鼠 3 张切片(切片隔三取一),记录大鼠患侧腰段脊髓背角浅层(I~II 层)内 BAM22 阳性细胞数与总细胞数,计算其阳性细胞率。

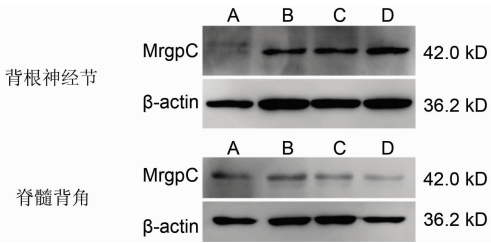
6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 进行统计,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析;组间两两比较,方差齐性时采用 LSD 检验,方差不齐时采用 Dunnett's T3 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠一般状态比较 CFA 造模后 1 日,模型组、针刺组、电针组大鼠患侧足跖红肿,大鼠承重足偏向健侧,移动跛行,毛发凌乱,活动减少,但饮食正常。电针干预后,模型组和针刺组大鼠患侧足跖红肿等症状稍有减轻,活动无明显增加;电针组大鼠干预后患侧足跖红肿稍有消退,但活动显著增加。各组大鼠实验期间未出现死亡。

2 各组大鼠 PWTs 比较(表 1) 造模前各组大鼠 PWTs 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与正常组同期比较,模型组各时点 PWTs 降低($P < 0.01$)。与模型组同期比较,电针组干预第 5 日及干预后 PWTs 升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与针刺组同期比较,电针组干预后 PWTs 升高($P < 0.05$)。

3 各组大鼠患侧背根神经节及脊髓背角 MrgprC 表达比较(图 1,表 2) 正常组大鼠患侧背根神经节及脊髓背角中 MrgprC 有少量表达。与正常组比较,模型组患侧背根神经节 MrgprC 相对表达量升高



注:A 为正常组;B 为模型组;C 为针刺组;D 为电针组
图 1 各组大鼠患侧背根神经节和患侧脊髓背角 MrgprC 表达电泳图

表 1 各组大鼠各时点 PWTs 比较 (g, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间					
		造模前	干预第 1 日	干预第 3 日	干预第 5 日	干预第 7 日	干预后
正常	10	27.9 ± 1.9	24.6 ± 1.2 **	29.3 ± 2.8 **	25.2 ± 1.3 **	33.1 ± 2.5 **	30.3 ± 3.1 **△
模型	10	27.8 ± 2.0	16.2 ± 0.9	14.9 ± 1.5	11.8 ± 1.1	12.2 ± 0.8	10.5 ± 0.5
针刺	10	27.8 ± 2.3	16.1 ± 1.1	15.5 ± 1.5	13.7 ± 1.1	13.2 ± 0.6	14.0 ± 1.3
电针	10	29.8 ± 1.7	16.4 ± 1.0	17.8 ± 1.8	16.0 ± 1.4 *	16.4 ± 1.2	20.2 ± 2.0 **△

注:与模型组同期比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与针刺组同期比较,△ $P < 0.05$

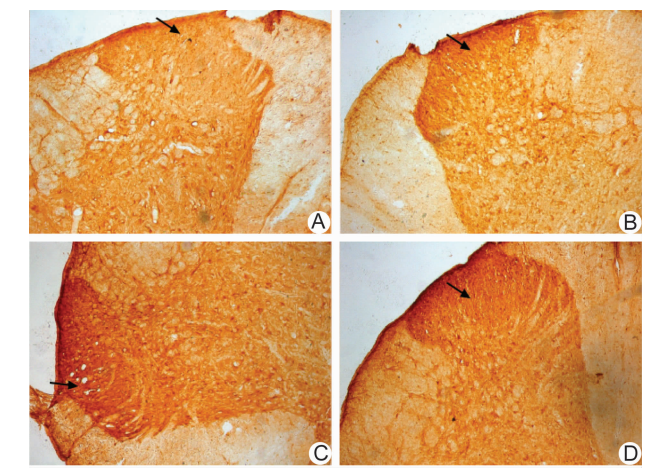
表 2 各组大鼠患侧背根神经节和脊髓背角 MrgprC 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	背根神经节	脊髓背角
正常	5	0.156 ± 0.016 **	0.470 ± 0.060
模型	5	0.480 ± 0.022	0.529 ± 0.100
针刺	5	0.590 ± 0.023	0.414 ± 0.045
电针	5	0.693 ± 0.036 *	0.350 ± 0.033

注:与模型组比较, *P < 0.05, **P < 0.01

($P < 0.01$)。与模型组比较,电针组 MrgprC 患侧背根神经节表达量升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4 各组大鼠患侧脊髓背角 BAM22 阳性细胞率比较(图 2,表 3) 正常组可见少量 BAM22 阳性细胞表达。与正常组比较,模型组 BAM22 阳性细胞率升高($P < 0.01$)。与模型组比较,电针组 BAM22 阳性细胞率升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。



注:A 为正常组;B 为模型组;C 为针刺组;D 为电针组;箭头所示为 BAM22 阳性细胞表达

图 2 各组大鼠患侧脊髓背角 BAM22 免疫组化结果 (DAB 染色, ×10)

表 3 各组大鼠患侧脊髓背角 BAM22 阳性细胞率比较 ($\%, \bar{x} \pm s$)

组别	n	BAM22 阳性细胞表达率
正常	5	0.024 8 ± 0.000 3 **
模型	5	0.041 1 ± 0.001 7
针刺	5	0.043 7 ± 0.002 1
电针	5	0.049 3 ± 0.001 6 *

注:与模型组比较, *P < 0.05, **P < 0.01

讨 论

持续痛觉过敏是慢性炎性痛的主要特征之一。足底注射 CFA 引起伤害性信息传入所致疼痛症状类似于临床炎性痛,因此 CFA 致炎性痛模型被国内外广泛认同为慢性炎性痛模型^[13]。CFA 产生的痛觉过敏一

般在 4 h 内发展,为炎性痛的急性期,之后 24 h 发展为慢性炎性痛,随后 7 日左右痛觉过敏达高峰,之后慢慢恢复。研究表明患侧痛觉过敏可持续 4 ~ 6 周,而在健侧产生的炎性疼痛一般在 18 日以上^[14]。本研究以 PWTs 为指标观察 CFA 诱导的慢性炎性痛,结果显示 CFA 处理 1 日后,患侧 PWTs 显著降低,并且在随后的第 9 日降至最低,其中 7 日时 PWTs 略有上升,与文献报道稍有差异,这可能与 CFA 模型本身的动态波动有关。

在本研究中,电针组干预各时间点 PWTs 均高于模型组,尤其是干预后第 5 日及干预后,表明电针具有良好的镇痛效果,并且该效应逐步累积^[15]。本研究观察到针刺组 PWTs 虽高于模型组,但其差异无统计学意义,其原因可能是由于针刺组不做手法不通电流,刺激量较小,刺激强度不变易引起机体耐受,因而不能显著改善 CFA 诱导的痛觉过敏。

MrgprC 为 2001 年发现的新型 G 蛋白偶联受体,仅高度表达于外周神经系统中的背根神经节和三叉神经节的中小型感觉神经元,并在表达后转运至脊髓背角浅层和炎性疼痛局部^[6]。由于鼠类 MrgprC^[16]和人体 MrgprX1 表现出相似的组织学特性^[6],因此对 MrgprC 的研究有着重要的临床价值^[17]。有研究发现 52% MrgprC 阳性神经元与热感的辣椒素受体共表达^[18],说明 MrgprC 是一种与疼痛有密切联系的受体。进一步研究证实,MrgprC 敲除 Mrg 基因簇(包含 mMrgprC11 基因)不影响其正常痛阈,但炎症状态下 MrgprC 参与了疼痛调制,提示 MrgprC 可能不参与正常生理痛觉信息的传递^[19]。椎管内注射 BAM8-22(人工 MrgprC 选择性激动剂)能抑制大鼠福尔马林反应中的疼痛行为;在 CFA 造模 1 日后,鞘内注射 BAM8-22 能延缓 CFA 引起的痛觉过敏与脊髓背角 WDR 神经元的兴奋性,该神经元的兴奋被认为是病理性痛的脊髓关键机制,但是敲除小鼠 Mrg 基因后这一作用被封闭^[20]。江剑平等^[8]发现 BAM22 激活 MrgprC 可以抑制早期(1 日)CFA 炎性痛觉过敏的发生与发展。此外,鞘内注射两种 MrgprC 激活剂 BAM8-22^[21, 22]以及促黑素(melanocyte-stimulating hormone, MSH)^[22],均能够抑制慢性(1 日后)CFA 炎性痛过敏的发生和发展。据以上推测,MrgprC 可能在背根神经节和脊髓水平抑制 CFA 引起的痛觉过敏。

前期研究主要采用激动剂和基因敲除方法观察 MrgprC 在急性痛与慢性炎性痛早期的功能^[8, 19, 20],对于 MrgprC 在炎症状态下尤其是在慢性炎性痛发展

中期的表达研究甚少。本研究的结果显示在模型组造模第 9 日,背根神经节 MrgprC 表达量升高,推测 CFA 诱导的慢性炎性痛除引发机体痛觉过敏外,还同时激活了机体本身防御功能,诱导 MrgprC 大量产生以防止疼痛进一步加重。本研究观察了患侧脊髓背角浅层 MrgprC 表达,结果显示模型组的表达量与正常组比较,差异无统计学意义,原因如下:(1)大鼠样本量不足导致结果误差;(2)MrgprC 在脊髓水平没有发挥作用;(3)模型组脊髓背角 MrgprC 数量没有显著增加,但其活性可能得到明显提升。笔者进一步观察了患侧脊髓背角 MrgprC 在体内的唯一激动剂 BAM22 含量,结果显示与正常组比较,模型组 BAM22 阳性细胞增多,提示 CFA 诱导的慢性炎性痛可能上调脊髓背角 BAM22 含量,激活患侧背根神经节中 MrgprC 表达。

以往对电针镇痛机理的研究主要集中在中枢阿片肽及其受体,研究表明电针促外周阿片机制的重要环节之一是阿片受体^[23]。然而在探讨阿片受体在针刺镇痛外周机制中的作用时,发现背部皮下(全身注射)注射纳络酮(0.4 mg/kg)只可阻断吗啡给药前针效的 49.6%^[24],提示除了经典阿片受体途径,阿片肽可能通过其他受体途径在电针干预慢性炎性痛的外周机制中起作用。BAM22 是体内脑啡肽原(pro-enkephalin A,内源性阿片肽 Met-和 Leu-脑啡肽的前体)的一种自然降解产物,以往研究发现电针能够诱导 CFA 模型大鼠患侧背根神经节中 BAM22 含量显著增加,从而激活阿片受体和 MrgprC 双重途径起到镇痛作用^[25],亦有研究证明纳络酮只能部分阻断 BAM22 的抗伤害作用^[24]。本研究结果显示,在 CFA 诱导的慢性炎性痛的基础上,电针进一步促进了患侧背根神经节 MrgprC 表达,电针对患侧脊髓背角 MrgprC 表达无上调作用,但却进一步提升了患侧脊髓背角中 BAM22 含量。提示电针可能通过促进患侧背根神经节中 MrgprC 表达及激活脊髓背角 MrgprC 活性双重作用产生镇痛效应。同时观察到患侧背根神经节和脊髓背角,针刺组 MrgprC 表达及 BAM22 阳性细胞表达率与模型组差异无统计学意义,这与单纯针刺对于 CFA 诱导的机械痛觉过敏无干预作用的结果是一致的^[4],与文献报道的电针的效应与穴位和刺激的强度^[26, 27]、频率^[28]变换相关的结果也是一致。

综上所述,电针可能通过促进患侧背根神经节中 MrgprC 表达及激活脊髓背角 MrgprC 功能双重作用产生镇痛效应。然而,BAM22 多肽可以同时激活

MrgprC 与经典阿片受体,它并不是 MrgprC 的特异性激动剂,今后的研究需要在抑制阿片受体活性时或应用 MrgprC 特异性拮抗剂时进一步观察 MrgprC 参与电针镇痛的具体机制。

参 考 文 献

- [1] Ripamonti CI. Pain management [J]. Ann Oncol, 2012, 23(Suppl 10): 294-301.
- [2] Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, et al. Cellular and molecular mechanisms of pain [J]. Cell, 2009, 139(2): 267-284.
- [3] 朱现民,尹连海.新时期针刺镇痛机理的研究趋势[J]. 中国中医急症, 2012, 21(1): 33-35.
- [4] 李娜,李为民,陈颖波,等.电针对完全弗氏佐剂性小鼠外周慢性炎症痛的缓解作用[J]. 中国针灸, 2008, 28(2): 122-126.
- [5] Choi BT, Kang J, Jo UB. Effects of electroacupuncture with different frequencies on spinal ionotropic glutamate receptor expression in complete Freund's adjuvant-injected rat [J]. Acta Histochem, 2005, 107(1): 67-76.
- [6] Dong X, Han S, Zylka MJ, et al. A diverse family of GPCRs expressed in specific subsets of nociceptive sensory neurons [J]. Cell, 2001, 106(5): 619-632.
- [7] Lembo PM, Grazzini E, Groblewski T, et al. Pro-enkephalin A gene products activate a new family of sensory neuron-specific GPCRs [J]. Nat Neurosci, 2002, 5(3): 201-209.
- [8] 江剑平,付艳,洪炎国.牛肾上腺髓质 22 肽削弱完全弗氏佐剂引起的早期痛觉过敏[J]. 生理学报, 2011, 63(1): 9-19.
- [9] Ren K, Ronald D. Inflammatory models of pain and hyperalgesia [J]. ILAR J, 1999, 40(3): 111-118.
- [10] 华兴邦,周浩良.大鼠穴位图谱的研制[J]. 实验动物与动物实验, 1991, 2(1): 1-5.
- [11] Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw [J]. J Neurosci Methods, 1994, 53(1): 55-63.
- [12] 梁宜,方剑乔,房军帆,等.电针对 CFA 大鼠脊髓背角 NR2B 酪氨酸 1472 位点磷酸化的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(10): 1372-1375.
- [13] Beyer A, Schäfer M, Stein C. Antinociceptive effects of dynorphin peptides in a model of inflammatory pain [J]. Pain, 1997, 70(2-3): 141-147.
- [14] De CastroCosta M, De Sutter P, Gybels J, et al. Adjuvant-induced arthritis in rats: a possible ani-

- mal model of chronic pain [J]. *Pain*, 1981, 10 (2): 173-185.
- [15] 孟凡颖. 电针“足三里”“阳陵泉”穴区治疗慢性痛累积效应机制的分析[D]. 北京:中国中医科学院, 2007.
- [16] 王冬梅,洪炎国,陈雅娟. 干扰大鼠背根神经节 MrgC 受体 mRNA 的实验研究[J]. 福建师范大学学报(自然科学版), 2013, 29(5): 107-111.
- [17] Wang D, Xue Y, Chen Y, et al. Mas-related gene (Mrg) C receptors inhibit mechanical allodynia and spinal microglia activation in the early phase of neuropathic pain in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 618:115-121.
- [18] Hager UA, Hein A, Lennerz J, et al. Morphological characterization of rat Mas-related G-protein-coupled receptor C and functional analysis of agonists [J]. *Neuroscience*, 2008, 151(1): 242-254.
- [19] Liu Q, Tang Z, Surdenikova L, et al. Sensory neuron-specific GPCR Mrgpr8 are itch receptors mediating chloroquine-induced pruritus [J]. *Cell*, 2009, 139(7): 1353-1365.
- [20] Guan Y, Liu Q, Tang Z, et al. Mas-related G-protein-coupled receptors inhibit pathological pain in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (36): 15933-15938.
- [21] 吕庆琴. 大鼠 MrgC 受体抑制 CFA 诱发炎性疼痛的细胞学机制[D]. 福州:福建师范大学, 2013.
- [22] Jiang J, Wang D, Zhou X, et al. Effect of Mas-related gene (Mrg) receptors on hyperalgesia in rats with CFA-induced inflammation via direct and indirect mechanisms [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 170(5): 1027-1040.
- [23] 赵仓焕,盛佑祥,朱小华,等. 电针对佐剂性关节炎大鼠炎症局部 δ 阿片受体 mRNA 表达的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(7): 534-535.
- [24] 朱丽霞,黎春元,吉长福,等. 阿片系统在针刺镇痛外周机制中的作用 [J]. 针刺研究, 1993, 18(3): 214-218.
- [25] 方芳,方剑乔,刘喆,等. 电针对慢性炎症疼痛大鼠背根神经节牛肾上腺髓质 22 肽及其受体基因表达的影响 [J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(11): 1271-1274.
- [26] 刘红香,刘承. 经皮神经电刺激治疗慢性炎症痛的适宜参数探讨之二:不同强度的疗效比较 [J]. 中国针灸, 2000, 20(2): 111-114.
- [27] 朱丽霞,李文武,吉长福,等. 不同强度电针对痛觉异常治疗作用的比较 [J]. 中国疼痛医学杂志, 1996, 2(1): 26-32.
- [28] Han Z, Jiang Y, Wan Y, et al. Endomorphin-1 mediates 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture analgesia in the rat [J]. *Neurosci Lett*, 1999, 274 (2): 75-78.

(收稿:2014-08-11 修回:2016-03-30)

第五届中医药现代化国际科技大会将于 10 月在成都召开

中医药是世界医学的重要组成部分,数千年来为人类健康和世界文明作出了重要的贡献。中国政府长期致力于推动中医药的继承、创新与发展。在成功举办前四届中医药现代化国际科技大会的基础上,中华人民共和国科学技术部、国家卫生和计划生育委员会、国家食品药品监督管理总局、国家中医药管理局等部委和四川省人民政府定于 2016 年 10 月 24—25 日在四川成都举办“第五届中医药现代化国际科技大会”。本届大会将以“中医药科技创新与大健康产业”为主题,立足传统医学,面向科学前沿,打造这一中医药和生物医药国际交流与合作的重要平台,多角度深入探讨交流中医药的继承、创新、发展和应用领域进展。大会组委会热忱邀请世界各国(地区)政府、国际组织、科研机构、医疗机构、大学、企业的官员、学者、企业家等参加此次盛会,共商中医药发展大计,共同推动中医药现代化、国际化进程,更好地服务人类健康。大会网址:<http://icetcm.org.cn/>。