

• 论著 •

电针调控瞬时受体电位 TRPV1 表达与急性痛风性关节炎大鼠疼痛的关系*

李赞 张如峰 吴文英

(西宁市第一人民医院风湿免疫血液科, 青海 西宁 810000)

【摘要】 目的 探讨电针(EA)在急性痛风性关节炎大鼠模型通过调控瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1)对疼痛反应的影响。**方法** 60 只 SPF 级雄性 SD 大鼠分为 4 组,即对照组、模型组、假 EA 治疗组和 EA 治疗组,每组 15 只。通过向大鼠的脚踝注射尿酸钠以建立痛风模型。EA 治疗组分别在模型建立后第 8、24 和 48 h 进行 EA 治疗。假 EA 治疗组将针头皮下插入穴位,但没有放电。对照组和模型组不接受治疗。分别对各组大鼠的持续疼痛评分、机械性疼痛、热痛觉过敏进行测定,采用 western blot 分析大鼠外周背根神经节与中枢脊髓背角中 TRPV1 和相关下游分子的表达。**结果** 与假 EA 治疗组相比,在 8、24 和 48 h 时间点,EA 治疗组显著降低了痛风大鼠的持续疼痛评分($P < 0.05$),同时显著增加了 50% 爪退缩阈值(PWT)和爪退缩潜伏期($P < 0.05$)。无论在背根神经节与中枢脊髓背角,与对照组相比,模型组 TRPV1 和相关的下游蛋白激酶(S100B、GFAP 和 RAGE)水平表达均显著提高($P < 0.05$)。EA 治疗显著降低了 TRPV1 和相关的下游蛋白激酶(S100B、GFAP 和 RAGE)的过表达($P < 0.05$),而假 EA 治疗并没有改变这一观察结果。**结论** EA 在急性痛风性关节炎大鼠模型中可有效缓解疼痛反应,其主要通过 TRPV1 及其下游蛋白激酶 S100B、GFAP 和 RAGE 受体介导镇痛作用。

【关键词】 电针;香草酸亚型 1;急性痛风性关节炎;疼痛反应

【中图分类号】 R684.3;R245.9⁺7 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.03.007

Relationship between electroacupuncture regulation of transient receptor potential vanillin subtype 1 expression and pain in acute gouty arthritis

LI Yun, ZHANG Rufeng, WU Wenying

(Department of Rheumatology, Xining First People's Hospital, Xining 810000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of electroacupuncture (EA) in a rat model with acute gout arthritis on pain response via the regulation transient receptor potential vanillic acid subtype 1 (TRPV1). **Methods** 60 rats were divided into 4 groups ($n=15$): control group, model group, sham EA treatment group and EA treatment group. Acute gout arthritis model was established by injecting sodium urate into the ankle of rats. EA treatment group was treated with EA at the 8h, 24h and 48h after the establishment of the model. For Sham EA treatment, the rats were inserted with needles subcutaneously into acupoints, but with no electrical discharge. The control group and the model group were not treated. The persistent pain score, mechanical pain and thermal hyperalgesia were measured, and the expression of TRPV1 and related downstream molecules in peripheral dorsal root ganglion and central spinal dorsal horn were analyzed by Western blot. **Results** Compared with sham EA group, EA treatment at 8 h, 24 h and 48 h significantly reduced the persistent pain score of gout rats ($P < 0.05$), and significantly increased the latency of 50% PWT and claw retraction ($P < 0.05$). Compared with the control group, the expression of TRPV1 and related downstream protein kinase (S100B, GFAP and RAGE) in the model group was significantly increased ($P < 0.05$). EA treatment significantly reduced the overexpression of TRPV1 and related downstream protein kinases (S100B, GFAP and RAGE) ($P < 0.05$), while Sham EA treatment did not alter this observation. **Conclusion** EA treatment can alleviate pain response partly via the regula-

基金项目:青海省自然科学基金研究计划项目(20190135)

引用本文:李赞,张如峰,吴文英.电针调控瞬时受体电位 TRPV1 表达与急性痛风性关节炎大鼠疼痛的关系[J].西部医学,2024,36(3):351-356. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.03.007

tion TRPV1 and its downstream protein kinase S100B, GFAP and RAGE receptor in a rat model of acute gout arthritis.

【Key words】 Electroacupuncture; Vanillic acid subtype 1; Acute gouty arthritis; Pain response

痛风疼痛是最严重的疼痛症状之一,会严重影响患者的生活质量^[1]。因此,开发减轻痛风疼痛的有效止痛方法具有重要的临床意义。当前减轻痛风疼痛的治疗方法仍限于秋水仙碱、非甾体抗炎药和皮质类固醇。然而,使用这些药物常常会导致严重的不良反应,例如胃肠道不良反应、慢性肾功能不全、烦躁不安和免疫抑制^[2-3]。电针(Electroacupuncture, EA)是一种将传统针灸和现代电疗相结合的技术,它可以在许多急性和慢性疼痛条件下产生令人满意的镇痛作用,并且几乎没有副作用^[4]。动物研究表明,EA 在多种炎症性疼痛模型中均能抑制疼痛反应,包括完全弗氏佐剂引起的炎症性疼痛,胶原蛋白引起的类风湿性关节炎疼痛,皮肤切开后疼痛和纤维肌痛^[5-6]。在临床上,据报道 EA 可以改善急性痛风性关节炎患者的视觉模拟量表评分^[7]。然而,直到现在,尚不清楚 EA 在减轻急性痛风性关节炎动物模型中疼痛反应的潜在机制。香草酸(TRPV)是瞬时受体电位(TRP)家族的六个跨膜结构域之一,其中香草酸亚型 1(TRPV1)是周围感觉神经元的伤害感受器,可以识别来自周围神经末梢的感觉输入,并在尿酸单钠盐诱导的伤害感受和炎症中起相关作用,表明它是治疗急性痛风发作的潜在靶点^[8]。因此,本研究通过将尿酸钠注射至踝关节建立急性痛风性关节炎大鼠模型,观察 EA 治疗是否有助于降低该模型的疼痛反应以及对外周背根神经节与中枢脊髓背角中 TRPV1 及其相关下游分子表达情况的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物 使用 SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司(合格证编号:SCXK 2016-0005),体重 180~240 g。在可控温度和光/暗周期为 12 h 的环境下,每只笼子饲养 6 只大鼠。自由摄取食物和水。本研究涉及的动物实验方案经本院伦理委员会批准同意(伦理号:2019025)。

1.2 材料与仪器 尿酸钠购自美国 Sigma-alorich 公司;蛋白酶抑制剂混合物的裂解缓冲液购自美国 Amresco 公司;抗 TRPV1 购自以色列 Alomone 公司;S100B、GFAP、RAGE 购自美国 Millipore 公司;辣根过氧化物酶偶联的二抗购自美国 Santa Cruz Biotechnology 公司;ECL Western 印迹检测试剂购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。LH-202H 韩氏穴位神经刺激仪购自河北润连机械设备有限公司;von Frey 细丝购自意大利 UGO Basile 公司;37450 动态

足底触觉仪购自意大利 Ugo Basile 公司;Quantity One 软件购自美国 Bio-Rad 实验室。

1.3 方法

1.3.1 急性痛风性关节炎大鼠模型建立 60 只大鼠分为 4 组,即对照组、模型组(尿酸钠诱导的急性痛风性关节炎大鼠模型)、假 EA 治疗组(Sham EA,尿酸钠诱导的急性痛风性关节炎大鼠模型+假性 EA 治疗)和 EA 治疗组(尿酸钠诱导的急性痛风性关节炎大鼠模型+EA 治疗),每组 15 只。将尿酸钠悬浮在无菌磷酸盐缓冲盐水(PBS)中。在手术前,先用 70%的酒精对脚踝区域进行消毒。对照组接受 50 μ L PBS 注射。进行小切口后,通过一根 21 号针头将 1.25 mg 尿酸钠(50 μ L)注射到大鼠踝关节中,该针头恰好位于胫骨前肌腱的内侧,其尖端倾斜成 45°。注射后 4~6 h,观察到明显的踝关节肿胀和机械痛觉过敏视为痛风性关节炎模型成功建立。模型组、假 EA 治疗组和 EA 治疗组所有大鼠均成功建立急性痛风性关节炎模型。

1.3.2 EA 治疗 EA 治疗组分别在模型建立后第 8、24 和 48 h 进行 EA 治疗。具体操作为:将大鼠松散固定,将四根直径 0.25 mm 的不锈钢灸针以 5 mm 的深度插入双侧足三里(ST36,胫骨前小结外侧 5 mm)和昆仑(BL60,在踝关节水平、外踝尖和跟骨之间)穴位。针头与 LH-202H 韩氏穴位神经刺激仪(河北润连机械设备有限公司)连接。输出 2/100Hz 疏密波(2Hz 刺激的脉冲宽度:0.6 ms,100Hz 刺激的脉冲宽度:0.2 ms,每种频率持续 3 s)和强度范围为 1~2 mA(开始时为 1 mA 持续 15 min,然后切换为 2 mA 持续 15 min),每次治疗 30 min。对于假 EA 治疗组,将针头皮下插入 ST36 和 BL60,但没有放电。

1.3.3 踝关节水肿的测定 水肿是通过数字卡尺测量的踝关节直径增加而观察到的,其计算公式为基础值与测试值之间的差异(在关节内注射尿酸钠或 PBS 后的不同时间点观察结果)。

1.3.4 持续疼痛评分评估 将大鼠分别置于透明的有机玻璃室中并适应 30 min,然后每只大鼠观察 5 min。在玻璃室中,以 45°角放置一面镜子,观察大鼠的脚。根据以下等级评估并分类大鼠愿意放在注射肢体后爪上的重量(爪压):0=正常爪压,两个后爪相等的重量;1=爪子压力轻微降低(脚掌完全在地板上,但脚趾没有散开);2=足爪压力适度降低(脚卷曲,仅脚的某些部分轻轻接触地面);3=爪子压力严

重降低(脚完全抬起)。

1.3.5 机械性疼痛测定 将大鼠分别置于高架网地板上的透明有机玻璃室内,并在测试前使其适应 30 min。机械性痛觉超敏症是通过一系列经校准的 von Frey 细丝(意大利 UGO Basile 公司)垂直于后爪的足底中部表面施加足够的力,使细丝轻微弯曲 3~5 s 来确定。爪子突然缩回、舔以及对刺激的强烈震动被认为是疼痛样反应。通过非参数 Dixon 测试计算出 50% 的爪退缩阈(PWT)。在正式测试之前,连续 3 d 每天进行 PWT 的基线测试,以使大鼠适应环境并确保各组之间没有差异。

1.3.6 热痛觉过敏的测定 使用 37450 动态足底触觉仪(意大利 Ugo Basile 公司)评估对热刺激(热痛觉过敏)的超敏反应。在测试前使大鼠适应 30 min。将灯泡产生的辐射光束导入右后爪,以确定爪缩回潜伏期(从刺激中移出爪所需的时间)。设置 20 s 的截止阈值,以避免过热导致伤害。爪缩回潜伏期的明显减少认为热痛觉过敏。

1.3.7 踝关节的组织病理学评价 在注射尿酸钠后 8 h 处死大鼠,解剖踝关节,去除关节周围组织。将踝关节固定在 10% 福尔马林中,并使用 10% EDTA 脱钙。然后通过在不同等级的乙醇/氯仿混合物中进行处理将其脱水,并包埋在石蜡中。将切片切成 6 μ m 的厚度,并用苏木精和曙红染色以在光学显微镜下进行病理检查。

1.3.8 免疫印迹(Western blot)测定 在完成动物行为测试后,立即切除大鼠外周背根神经节与中枢脊髓背角以提取蛋白质。通过在含有 50 mM Tris-HCl pH 7.4、250 mM NaCl、1% NP-40、5 mM EDTA、50 mM NaF、1 mM Na_3VO_4 、0.02% NaN_3 和 1x 蛋白酶抑制剂混合物的裂解缓冲液(美国 Amresco 公司)中匀浆组织来制备总蛋白。将提取的蛋白质通过 8% SDS-Tris 甘氨酸凝胶电泳,然后转移到 PVDF 膜上。用 5% 脱脂牛奶在 TBS-T 缓冲液(10 mM Tris pH 7.5, 100 mM NaCl, 0.1% Tween 20)中封闭膜,并与抗 TRPV1(~95 kDa, 1:1 000, 以色列 Alomone 公司),S100B(~51 kDa, 1:1 000, 美国 Millipore 公司),GFAP(~125 kDa, 1:1 000, 美国 Millipore 公司),RAGE(~80—82 kDa, 1:1 000, 美国 Millipore 公司)在室温下孵育过夜。在室温下用适当的辣根过氧化物酶偶联的二抗(1:5 000; 美国 Santa Cruz Biotechnology 公司)覆盖 2 h。用 ECL Western 印迹检测试剂(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)对蛋白条带进行可视化。使用 Quantity One 软件(美国 Bio-Rad 实验室)对条带密度进行定量。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 22.0 统计软件分析数据。所有值均表示为均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)。使用单向方差分析和 LSD 检验对数据进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 尿酸钠诱导大鼠急性痛风性关节炎模型的建立及镇痛性能的评价 与对照组相比,模型组大鼠的踝关节在尿酸钠注射后 2 h 时表现出广泛的肿胀,并在 8 h 时达到峰值,持续到注射后 48 h,在注射后 72 h,踝关节肿胀完全消失(图 1A)。在注射尿酸钠后 8 h,显微镜观察踝关节滑膜组织学切片显示,模型组大鼠炎症细胞广泛浸润,并伴有局灶性滑膜增生(图 1B)。模型组大鼠表现出明显的持续性疼痛行为,这些行为持续到尿酸钠注射后 48 h(图 1C)。模型组大鼠表现出明显而持久的机械性超敏反应,在尿酸钠注射后 2 h 达到峰值,并持续到 48 h(图 1D)。此外,模型组大鼠表现出轻度的热超敏反应,该反应在尿酸钠注射后 4 h 出现并持续到 24 h(图 1E)。上述数据表明,该大鼠痛风模型概括了人类急性痛风发作的疼痛反应。因此,以下实验利用该模型并在尿酸钠注射后 0~48 h 之间进行,以研究 EA 是否以及如何减轻急性痛风性关节炎的疼痛反应。

2.2 EA 对尿酸钠所致痛风大鼠疼痛反应的影响 与之前一样,将尿酸钠注射到大鼠脚踝导致持续疼痛评分明显升高,以及 50% PWT 和爪退缩潜伏期明显减少。与假 EA 组相比,在 8、24 和 48 h 时间点,EA 治疗显著降低了痛风大鼠的持续疼痛评分($P<0.05$),同时显著增加了 50% PWT 和爪退缩潜伏期($P<0.05$)。以上结果表明,EA 治疗有效缓解了尿酸钠诱发的急性痛风性关节炎的持续疼痛,并产生稳定而持久的抗痛觉过敏和抗热痛觉过敏。见图 2。

2.3 EA 对 TRPV1 和相关下游分子的蛋白水平表达影响 使用 Western blot 分析来确定 EA 治疗是否可以改变痛风大鼠疼痛反应相关的 TRPV1 及其下游分子的蛋白表达水平。结果表明,无论在背根神经节与中枢脊髓背角,与对照组相比,模型组 TRPV1 和相关的下游蛋白激酶(S100B、GFAP 和 RAGE)水平表达均显著提高($P<0.05$)。EA 治疗显著降低了 TRPV1 和相关的下游蛋白激酶(S100B、GFAP 和 RAGE)的过表达($P<0.05$),而假 EA 治疗并没有改变这一观察结果。见图 3。

3 讨论

尿酸钠在关节内和关节周围沉积会引起白细胞浸润,从而吞噬尿酸钠。该过程将产生炎性和伤害感受介质^[9-12]。这些介体(例如 IL-1 β 和过氧化氢)可致

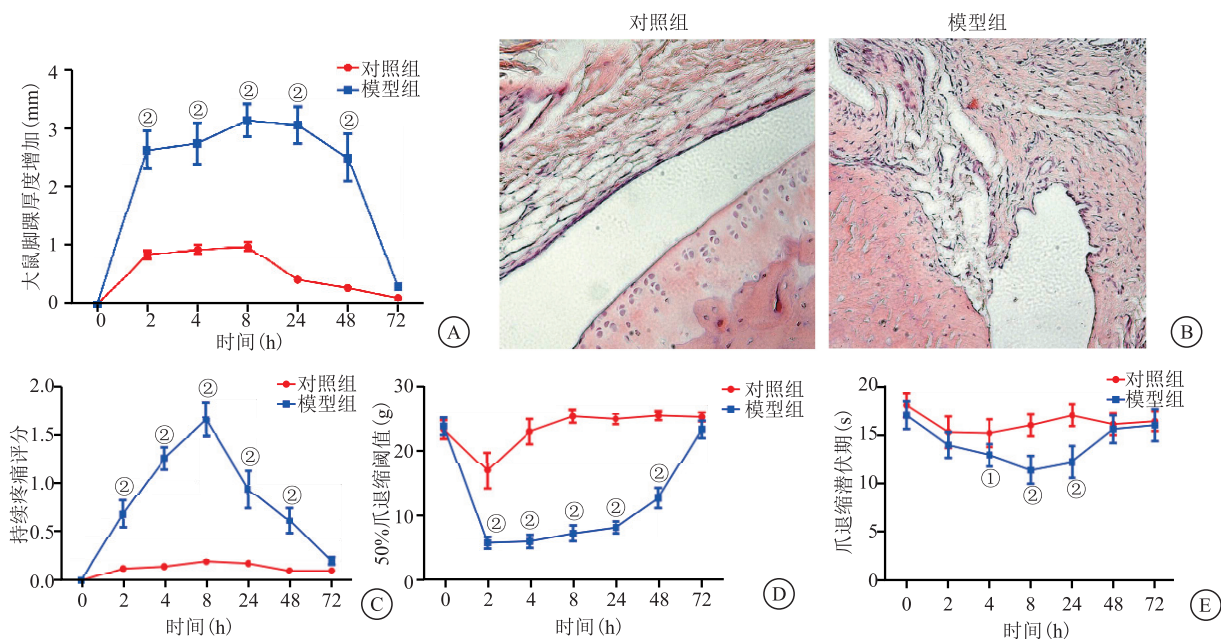


图1 大鼠急性痛风性关节炎模型的建立以及疼痛的表征

Figure 1 Establishment of acute gouty arthritis model in the rats and characterization of pain

注:A. 大鼠脚踝厚度增加的时间过程;B. 大鼠踝关节滑膜组织的 HE 染色,比例尺指示 50 μm ;C. 持续疼痛评分;D. 50%爪退缩阈值(PWT);E. 爪退缩潜伏期。与对照组相比,① $P<0.05$;② $P<0.01$ 。

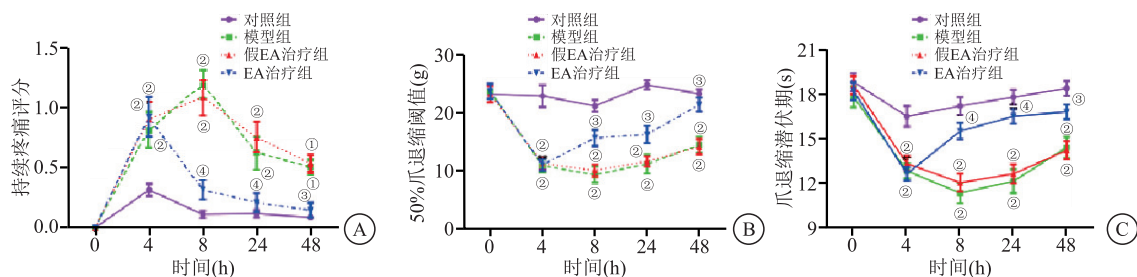


图2 EA对尿酸钠所致痛风大鼠疼痛反应的影响

Figure 2 Effect of EA on pain response of gout rats induced by sodium urate

注:A. EA对尿酸钠所致痛风大鼠的持续疼痛评分;B. 50%爪退缩阈值(PWT);C. 爪退缩潜伏期。与对照组相比,① $P<0.05$ 和② $P<0.01$;与假EA治疗组相比,③ $P<0.05$ 和④ $P<0.01$ 。

敏或直接激活周围感觉神经系统中的伤害感受器,并引起剧烈疼痛^[13]。本研究通过将尿酸钠注射到大鼠的踝关节中,建立了急性痛风性关节炎大鼠模型。该模型是用于研究痛风的疼痛反应和炎症机制的常用动物模型。结果发现,在尿酸钠注射后2~4 h,大鼠出现了强烈的踝关节肿胀和疼痛反应。在注射后8 h时,肿胀和疼痛反应达到高峰。踝关节滑膜组织显示炎症细胞广泛浸润和增生。这些迹象均与使用相同模型的其他研究一致,表明成功建立痛风模型^[14]。但是与其他研究不同,本研究进一步延长了观察时间,发现踝关节在尿酸钠注射后48 h仍然表现出明显的疼痛迹象,此后逐渐消退^[15]。因此,本研究选择在8~48 h的时间窗内检查了EA的镇痛作用。

先前研究比较了低频(2 Hz)、高频(100 Hz)和混

合频率(2/100 Hz)EA对急性痛风性关节炎的镇痛作用,发现低频(2 Hz)EA无效,高频(100 Hz)与混合频率(2/100 Hz)EA的镇痛效果相似,但高频(100 Hz)EA治疗与混合频率(2/100 Hz)EA治疗相比,前者未能产生稳定而持久的抗伤害感受,表明通过重复使用100 Hz EA可能产生镇痛耐受性^[16]。还有研究报道了在弗氏完全佐剂诱发的炎症性疼痛大鼠模型中,2/100 Hz或100 Hz EA会持续产生抗伤害感受,而10 Hz EA则完全无效^[17]。基于上述数据,本研究认为2/100 Hz是减轻尿酸钠诱发的急性痛风性关节炎疼痛反应的最佳EA频率。因此,本研究在实验中采用了2/100 Hz频率进行EA治疗,结果发现EA对急性痛风性关节炎大鼠模型的机械性痛觉过敏产生了良好的镇痛效果,同时还可以显著减轻模型大鼠的持

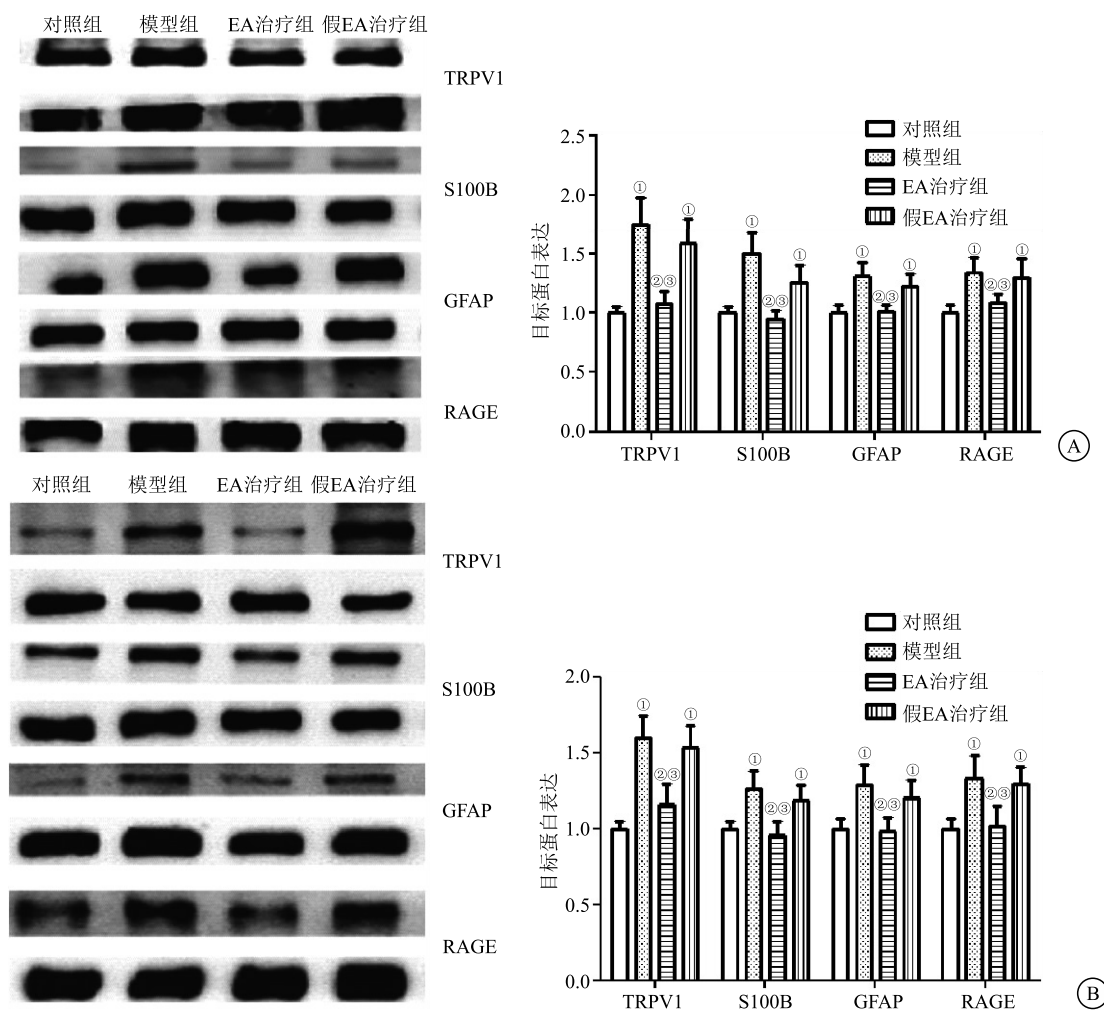


图3 EA对TRPV1和相关下游分子的蛋白水平表达影响

Figure 3 Effect of EA on protein level expression of TRPV1 and related downstream molecules

注:TRPV1相关信号通路在大鼠背根神经节(A)与中枢脊髓背角(B)中的表达水平。与对照组相比,① $P<0.05$;与模型组相比,② $P<0.05$;与Sham EA组相比,③ $P<0.05$ 。

续疼痛评分、热痛觉过敏和踝关节肿胀。

已有研究显示 TRPV1 参与多种疼痛性炎症,包括急性痛风性关节炎^[18-20]。在急性痛风发作中,通常伴随着难以忍受的灼痛。TRPV1 在有害热的检测中似乎很重要,因为 TRPV1 激动剂会诱发(而 TRPV1 拮抗剂会逆转)人类的灼痛。TRPV1 的激活可以进一步启动 Ca^{2+} 内流,使神经元去极化^[20]。TRPV1 功能的下调导致对高温刺激,辐射热和热板测试不敏感^[21]。炎症介质可诱导痛觉过敏激活 TRPV1,提示其在炎症疼痛中的重要作用^[14]。在炎症疼痛模型中,注射 TRPV1 拮抗剂卡西平可减轻热痛觉过敏^[22]。本研究发现,注射尿酸钠后模型组大鼠在背根神经节与中枢脊髓背角中 TRPV1 的表达和相关的信号通路增加;EA 处理可进一步降低 TRPV1 过表达,表明 EA 对急性痛风性关节炎疼痛有抵抗力。Wu 等^[23]研究表明 ST36 的解剖层,尤其是肌肉层中有大量的

TRPV1。免疫荧光数据还显示,TRPV1 在 ST36 穴位神经和非神经细胞中表达。向 ST36 穴位注射辣椒素(TRPV1 激动剂)可以像手动针灸治疗一样有效地缓解炎症疼痛,复制针灸的镇痛作用。Zhang 等^[24]指出,在 ST36 穴位的 EA 可以通过减轻荷瘤大鼠背根神经节中 TRPV1 的 mRNA 和蛋白水平的表达来减轻癌症引起的疼痛。Chen 等^[25]报道,在双侧 ST36、BL60 穴位处的 EA 可以减少因向踝关节内注射尿酸钠引起的机械和热痛觉过敏;TRPV1 在炎症性疼痛中增加,并且可以通过在周围背根神经节处的 EA 刺激进一步减弱。这些结果不仅表明 EA 可以缓解疼痛,还表明 EA 可以减少小到直径神经元中 TRPV1 的过表达。此外,本研究还发现 TRPV1 的激活会增加 S100B、GFAP 和 RAGE 的表达,而 EA 治疗可以减少 GFAP、S100B 和 RAGE 的过表达,从而减轻疼痛。

4 结论

EA 在急性痛风性关节炎大鼠模型中可有效缓解疼痛反应,其主要通过 TRPV1 及其下游蛋白激酶 S100B、GFAP 和 RAGE 受体介导镇痛作用,为实践 EA 治疗急性痛风性关节炎疼痛的临床应用提供了重要证据。

【参考文献】

- [1] 罗卉,方卫纲,左晓霞,等.我国痛风患者临床特点及诊疗现状分析[J].中华内科杂志,2018,57(1):27-31.
- [2] 苏金梅,曾小峰.重视痛风疾病的诊治[J].中国实用内科杂志,2018,38(12):1117-1118.
- [3] 邱丽,唐成林,黄思琴,等.电针对急性痛风性关节炎大鼠滑膜巨噬细胞 M1/M2 极化分型的影响[J].针刺研究,2018,43(12):767-772.
- [4] 程瑞动,叶祥明,杨婷,等.电针治疗对神经病理性疼痛中嘌呤能受体的影响及其作用机制研究[J].中华物理医学与康复杂志,2019,41(1):13-17.
- [5] YE T S, DU Z H, LI Z H, *et al.* Repeated Electroacupuncture Persistently Elevates Adenosine and Ameliorates Collagen-Induced Arthritis in Rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016; 3632168.
- [6] LIAO H Y, HSIEH C L, HUANG C P, *et al.* Electroacupuncture Attenuates CFA-induced Inflammatory Pain by suppressing Nav1.8 through S100B, TRPV1, Opioid, and Adenosine Pathways in Mice[J]. Sci Rep, 2017, 7: 42531.
- [7] 张倩,孙忠人,金弘.电针治疗急性痛风性关节炎 20 例[J].针灸临床杂志,2009,25(7):38-39.
- [8] PAYRITS M, SÁGHY É, CSEKO K, *et al.* Estradiol Sensitizes the Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Receptor in Pain Responses[J]. Endocrinology, 2017, 158(10): 3249-3258.
- [9] XI S, SHAO Z G, LI L, *et al.* Tongbixiao pills improve gout by reducing uric acid levels and inhibiting inflammation[J]. Dose Response, 2022, 20(2): 15593258221090340.
- [10] DE SIRE A, MAROTTA N, FERRILLO M, *et al.* Oxygen-Ozone Therapy for Reducing Pro-Inflammatory Cytokines Serum Levels in Musculoskeletal and Temporomandibular Disorders: A Comprehensive Review[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5): 2528.
- [11] SCANU A, LUISETTO R, RAMONDA R, *et al.* Anti-Inflammatory and Hypouricemic Effect of Bioactive Compounds: Molecular Evidence and Potential Application in the Management of Gout[J]. Curr Issues Mol Biol, 2022, 44(11): 5173-5190.
- [12] SUN L, NI C, ZHAO J, *et al.* Probiotics, bioactive compounds and dietary patterns for the effective management of hyperuricemia: a review[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2022, 8: 1-16.
- [13] TREVISAN G, HOFFMEISTER C, ROSSATO M F, *et al.* TRPA1 receptor stimulation by hydrogen peroxide is critical to trigger hyperalgesia and inflammation in a model of acute gout [J]. Free Radic Biol Med, 2014, 72: 200-209.
- [14] 樊丰夷,蓝天座,于黔,等.苗药痛风汤方剂对痛风性关节炎大鼠炎症反应及 NALP3 炎性体信号的影响[J].西部医学,2022,34(3):375-380,385.
- [15] 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.
- [16] WANG Y, HACKEL D, PENG F, *et al.* Long-term antinociception by electroacupuncture is mediated via peripheral opioid receptors in free-moving rats with inflammatory hyperalgesia [J]. Eur J Pain, 2013, 17(10): 1447-1457.
- [17] 张瑛,王韵. TRPV1:一种同时参与慢性痛外周敏化和疼痛中枢调制的重要分子[J].生理学报,2017,69(5):677-684.
- [18] LEITE-PANISSI C R A, DE PAULA B B, NEUBERT J K, *et al.* Influence of TRPV1 on Thermal Nociception in Rats with Temporomandibular Joint Persistent Inflammation Evaluated by the Operant Orofacial Pain Assessment Device (OPAD) [J]. J Pain Res, 2023, 16: 2047-2062.
- [19] LIU C, MIAO R, RAZA F, *et al.* Research progress and challenges of TRPV1 channel modulators as a prospective therapy for diabetic neuropathic pain[J]. Eur J Med Chem, 2023, 245 (Pt 1): 114893.
- [20] FENWICK A J, FOWLER D K, WU S W, *et al.* Direct Anandamide Activation of TRPV1 Produces Divergent Calcium and Current Responses[J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10: 200.
- [21] HAN Q, KIM Y H, WANG X, *et al.* SHANK3 Deficiency Impairs Heat Hyperalgesia and TRPV1 Signaling in Primary Sensory Neurons[J]. Neuron, 2016, 92(6): 1279-1293.
- [22] XIAO X, ZHAO X T, XU L C, *et al.* Shp-1 dephosphorylates TRPV1 in dorsal root ganglion neurons and alleviates CFA-induced inflammatory pain in rats[J]. Pain, 2015, 156(4): 597-608.
- [23] WU S Y, CHEN W H, HSIEH C L, *et al.* Abundant expression and functional participation of TRPV1 at Zusanli acupoint (ST36) in mice: mechanosensitive TRPV1 as an "acupuncture-responding channel"[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 96.
- [24] ZHANG Z, WANG C, GU G, *et al.* The effects of electroacupuncture at the ST36 (Zusanli) acupoint on cancer pain and transient receptor potential vanilloid subfamily 1 expression in Walker 256 tumor-bearing rats[J]. Anesth Analg, 2012, 114 (4): 879-885.
- [25] CHEN W H, TZEN J T, HSIEH C L, *et al.* Attenuation of TRPV1 and TRPV4 Expression and Function in Mouse Inflammatory Pain Models Using Electroacupuncture[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 636848.

(收稿日期:2023-04-06;修回日期:2024-02-27;编辑:刘灵敏)