

☆ XXXX ☆

针刺调节边缘系统改善痛情绪的机制研究进展

张认真, 马翠, 窦婷婷, 李丽, 马雪娇, 魏玉婷, 严兴科
(甘肃中医药大学针灸推拿学院, 甘肃兰州, 730000)

【摘要】 慢性疼痛常伴随焦虑、抑郁及厌恶等负性情绪,而边缘系统的结构与功能异常是其关键病理基础。针刺可通过调节边缘系统内的多级神经中枢改善痛情绪。在皮层中枢,针刺通过调节ACC、MCC、PFC及IC的神经可塑性,恢复皮层对痛情绪的调控机制;在皮层下中枢,针刺作用于AMY和HPC,阻断伤害性信息诱发的负性情绪;在间脑中枢,针刺通过下调PVT神经元的异常兴奋性,阻断疼痛信号向边缘系统的传导,从而抑制痛情绪的产生。本文从边缘系统分层视角出发,阐释针刺干预痛情绪的机制,为临床针刺治疗痛情绪的研究提供理论依据和参考。

【关键词】 针刺;边缘系统;痛情绪;研究进展

Research progress on mechanisms of acupuncture regulating limbic system to improve pain-related emotion

ZHANG Ren-zhen, MA Cui, DOU Ting-ting, LI Li, MA Xue-jiao, Wei Yu-ting, YAN Xing-ke (Acupuncture and Tuina School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, 730000)

【ABSTRACT】 Chronic pain is often accompanied by negative emotions such as anxiety, depression, and aversion, with structural and functional abnormalities in the limbic system serving as its key pathological basis. Acupuncture can improve pain-related emotions by modulating multilevel neural centers within the limbic system. At the cortical level, acupuncture can restore the regulatory mechanism of the cortex over pain-related emotions by modulating the neural plasticity of the ACC, MCC, PFC, and IC.; at the subcortical level, acupuncture can act on the AMY and HPC to block negative emotions induced by nociceptive information; at the diencephalic level, acupuncture can inhibit the generation of pain-related emotions by down-regulating the abnormal excitability of PVT neurons, thereby blocking the transmission of pain signals to the limbic system. From a hierarchical perspective of the limbic system, this study elucidated the mechanisms of acupuncture intervention in pain-related emotions, providing a theoretical foundation and reference for clinical research on acupuncture treatment of pain-related emotions.

【KEYWORDS】 Acupuncture; Limbic system; Pain emotion; Research progress

慢性疼痛不仅是一种单纯的躯体感觉障碍^[1],更常伴随焦虑^[2]、抑郁^[3]、厌恶^[4]等严重的负性情绪。临床流行病学显示,在慢性疼痛成人患者中,约39.3%存在抑郁症状,约40.2%存在焦虑症状^[5],严重影响患者的生活质量和社会功能,是目前临床治疗的难点^[6]。边缘系统作为大脑情绪处理与痛觉整合的核心枢纽,其结构与功能的可塑性变化是痛情绪产生的关键病理基础^[7]。现代神经科学研究证实,从皮层认知中枢到皮层下情感编码区再到间脑的稳态调控区(皮层-皮层下-间脑)构成了复杂的痛

情绪边缘系统^[8]。其中皮层中枢包括^[9-10]:前扣带皮层(ACC)、中扣带皮层(MCC)、前额叶皮层(PFC)、岛叶皮层(IC);皮层下中枢包括^[11]:杏仁核(AMY)、海马(HPC);间脑中枢包括^[12]:丘脑室旁核(PVT),共同参与了痛情绪的编码与调节。针刺作为一种有效的非药物疗法,已被世界卫生组织认可用于治疗疼痛及相关情绪障碍,且针刺能通过多靶点、多层次途径逆转边缘系统的病理改变^[13]。因此,本文拟从边缘系统分层视角出发,系统综述针刺调节皮层、皮层下、间脑中枢改善痛情绪的机制研究进展,

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20251384

引用格式:张认真,马翠,窦婷婷,等.针刺调节边缘系统改善痛情绪的机制研究进展[J].针刺研究,XXXX,XX(X):1-8.

项目来源:2025年度甘肃省联合科研基金一般项目(25JRRA1173);2025年度甘肃省中医药研究中心专项开放课题(zyzx-2025-zx02);2026年度甘肃省高校教师创新基金项目(2026A-113)

通信作者:严兴科,E-mail:yanxingke@126.com

以期后续环路和网络层面的深入研究提供更清晰的解剖和功能基础。

1 边缘系统在痛情绪产生与调控中的核心地位

边缘系统作为大脑情绪整合与调控的枢纽,在痛情绪的产生、编码及调控中占据核心地位。国际疼痛研究协会(IASP)明确指出,疼痛包含“感觉辨别”与“情感动机”双重维度^[14],而边缘系统正是将伤害性感觉信号转化为厌恶、恐惧及焦虑等负性情绪体验的关键神经基础^[4]。解剖学证据表明,ACC、AMY、HPC及PFC等边缘结构,通过广泛的交互投射形成复杂的神经网络^[15-16]。当伤害性刺激传入中枢后,边缘系统不仅负责对疼痛信号进行整合,还参与疼痛相关的记忆形成与行为决策^[17]。因此,边缘系统功能的完整性与其内部神经元的动态平衡,是维持机体痛情绪稳态的生物学基础。

2 针刺调节皮层中枢干预痛情绪的机制

2.1 ACC

ACC位于胼胝体膝部上方的内侧额叶,是痛觉情感加工和情绪调控的重要脑区,通过与边缘系统和脑干下行调节系统的交互,参与疼痛-情绪整合,是慢性疼痛和情绪障碍发病机制中的关键节点^[18]。ACC在情绪反应和感觉知觉中发挥重要作用^[19],抑制ACC可塑性可在不同的慢性疼痛和焦虑动物模型中产生镇痛和抗焦虑作用^[20]。吻侧前扣带皮质(rACC)位于ACC的前内侧区域,解剖上处于胼胝体膝部上方,rACC是ACC的重要子区,属于边缘系统的一部分,与情绪加工、动机调节和疼痛情感成分密切相关^[21]。在疼痛加工中,rACC主要调节疼痛的情感和动机维度,而非直接感知伤害性刺激的强度^[22]。针刺调节ACC干预痛情绪的机制主要包括: γ -氨基丁酸(GABA)及受体、阿片类神经肽及受体、神经元活性、脑电节律及信号通路。

2.1.1 GABA及受体

GABA能系统是大脑中的主要抑制性递质系统,在痛情绪的发生、发展过程中具有重要作用^[23]。研究显示,采用化学遗传学激活rACC中的GABA能神经元以及GABA_A、GABA_B受体可以缓解疼痛记忆模型大鼠的痛觉过敏及焦虑样行为,电针“足三里”可通过激活GABA能神经元及GABA_A、GABA_B受体发挥镇痛及抗焦虑作用,而化学遗传学抑制可以逆转电针对疼痛诱发的焦虑样行为的治疗作用^[24]。

2.1.2 阿片类神经肽及受体

神经肽S(NPS)/神经肽S受体(NPSR)与焦虑密切相关,电针可通过增加ACC脑区中NPS/NPSR蛋白的表达,发挥镇痛效应及抗焦虑样行为^[25]。多项研究显示,电针“环跳”可缓解完全弗氏佐剂(CFA)模型大鼠引起的疼痛情感反应,且向CFA模型大鼠的rACC注射 κ 阿片受体拮抗剂可阻断电针对情感维度的抑制作用,表明电针可能通过激活rACC中的阿片受体,从而抑制疼痛的情感维度^[26-27]。

2.1.3 神经元活性

表达小白蛋白(PV)和生长抑素(SOM)的抑制性神经元在调控疼痛相关情绪反应方面具有重要意义。Shao F等^[28]研究显示,CFA诱导的慢性炎性痛大鼠出现疼痛及焦虑样行为,其ACC中PV和SOM阳性细胞数量减少;化学遗传学激活ACC^{PV}中间神经元可减轻慢性炎性痛大鼠的焦虑样行为,激活ACC^{SOM}中间神经元对慢性炎性痛大鼠焦虑样行为无明显影响;电针“足三里”“昆仑”可通过上调慢性炎性痛大鼠ACC^{PV}中间神经元数量发挥镇痛和抗焦虑作用,化学遗传学抑制ACC^{PV}中间神经元可逆转电针的效应。Fang J等^[29]采用化学遗传学激活ACC^{PV}和抑制星形胶质细胞的兴奋性,结果显示,CFA诱导小鼠的疼痛和焦虑样行为明显减轻,而电针“足三里”可激活ACC^{PV}中间神经元并抑制星形胶质细胞的激活,且腺苷A1受体在介导ACC星形胶质细胞和PV中间神经元之间的相互作用中起关键作用,共同发挥镇痛抗焦虑作用。上述研究表明,针刺对慢性炎性痛大鼠的镇痛和抗焦虑作用可能是通过上调ACC^{PV}中间神经元实现的。

2.1.4 脑电节律及信号通路

在边缘系统中,痛情绪的产生与不同频率的神经元振荡和同步性相关^[30]。研究显示,初级体感皮层(S1)的兴奋性神经元活动通过促进ACC的激活来增强对疼痛行为的反应,S1的激活可降低疼痛阈值并诱发焦虑样行为,电针可使S1的 δ 波和 θ 波振荡活动增加, α 波、 β 波和 γ 波振荡活动降低,而 θ 频段通常被认为是与疼痛感知、认知和记忆相关的神经振荡频段^[31-34]。上述研究表明,电针可能通过影响ACC活动来调节S1的 θ 波功率来改善疼痛相关的负性情绪。ACC中的PKM ζ -GluR1通路参与慢性炎性疼痛引起的焦虑样行为,电针“足三里”“昆仑”可抑制ACC中PKM ζ 的活性,既能增强疼痛相关的躯体感觉行为,又能减少疼痛诱发的焦虑样

行为^[35]。

2.2 MCC

MCC位于ACC的尾侧,覆盖于胼胝体体部的上方,是大脑皮层与边缘系统交互的关键过渡区域,通过下游通路参与疼痛调节,与慢性疼痛和负面情绪之间存在密切联系^[36-37]。作为多维疼痛网络中的关键节点,MCC与边缘系统存在密切联系,通过接收边缘系统的疼痛及负性情绪投射^[38],将伤害性刺激引发的负性情绪转化为防御性动机^[39]。

研究显示,MCC中的GABA能神经元和GABA_B受体参与与疼痛记忆及相关的焦虑样行为,采用化学遗传学激活MCC中的GABA能神经元并不能逆转电针“足三里”对疼痛记忆及相关焦虑样行为的影响,但GABA_B受体激动剂可逆转电针对疼痛诱发的焦虑样行为,表明GABA_B受体在电针介导的减轻CFA大鼠疼痛伴焦虑样行为具有重要意义^[40]。

2.3 PFC

PFC位于大脑皮层覆盖额叶前部的区域,其中内侧前额叶皮层(mPFC)处于大脑半球内侧面^[41],是执行功能与情绪调节的最高级中枢与情绪加工、认知和疼痛感知密切相关^[42],共同对皮层结构发挥自上而下的抑制性调控作用^[43]。作为处理情景记忆、空间定位及适应性行为决策的最高级认知中枢,mPFC与边缘系统的广泛动态连接,负责对疼痛信息进行多模态的整合与重构^[44]。腹外侧眶皮层(VLO)作为PFC的亚区之一^[45],位于大脑额叶腹侧的外侧区域,是眶额皮层参与痛觉调制的主要亚区,与抑郁症和慢性疼痛的发病机制密切相关^[46]。VLO参与调节神经性疼痛、焦虑、和抑郁等负面情绪^[47],有研究显示,激活VLO内的Glu能神经元可以缓解神经性疼痛和焦虑抑郁共病状态^[46]。

有研究显示,针刺“环跳”“阳陵泉”可通过重塑PFC中Nr4a1、Rasgrp1、Rassf1和Chkb等关键基因的DNA甲基化修饰来发挥镇痛的抗抑郁焦虑作用^[48]。Li S等^[49]研究证实,电针干预保留神经损伤(SNI)模型大鼠可明显缓解大鼠的疼痛及抑郁样行为,其机制涉及mPFC内的表观遗传调控,通过下调组蛋白去乙酰化酶2的表达,上调乙酰化组蛋白H3和脑源性神经营养因子(BDNF)水平,从而发挥镇痛与抗抑郁的双重作用。Li W等^[50]研究显示,mPFC内小胶质细胞中MERTK的兴奋性突触的异常吞噬可能是导致疼痛诱发焦虑样行为的关键病理机制,电针“百会”“足三里”可减轻眶下神经慢性

压迫损伤模型小鼠疼痛诱发的焦虑和抑郁样行为,通过抑制mPFC中小胶质细胞的异常激活,促使MERTK表达恢复正常水平来改善突触微环境。高佳佳等^[51]研究显示,用腓总神经结扎(CPNL)法建立神经病理性疼痛小鼠模型出现疼痛和焦虑抑郁样行为,通过化学遗传学激活VLO^{Glu}神经元的活动,发现电针“阳陵泉”“悬钟”可明显缓解CPNL诱发的焦虑和抑郁样行为,而化学遗传抑制VLO^{Glu}神经元阻断电针的镇痛及抗焦虑抑郁效应。上述研究表明,电针可能通过激活VLO中Glu能神经元来缓解疼痛诱发的焦虑和抑郁样行为。

2.4 IC

IC位于大脑外侧沟底部和颞叶内侧,作为大脑边缘系统的重要结构,被认为是多模态信息整合的枢纽,在疼痛处理中发挥着至关重要的作用,参与了疼痛的感觉辨别和情感动机两个方面^[52-54]。岛叶皮层与边缘系统存在广泛的纤维连接,表明其参与调节多种负面情绪,包括恐惧、焦虑、抑郁等^[55]。

研究表明,IC中的GABA能神经元活动与疼痛相关厌恶行为的出现密切相关,在疼痛记忆的形成和复发过程中,IC中的GABA能神经元均被激活,而电针“足三里”“三阴交”可激活IC中的 μ 阿片受体来抑制GABA能神经元活动,从而减轻与疼痛感觉记忆和疼痛相关厌恶记忆相关的行为^[56]。

综上,针刺调节皮层中枢干预痛情绪的机制研究主要集中于ACC和PFC,这与其在疼痛情绪整合网络中的核心地位密切相关。ACC主要参与疼痛情感和动机成分的调控,PFC通过自上而下的认知和情绪调控,在慢性疼痛及其相关焦虑、抑郁中发挥重要作用。二者功能指向明确、病理关联清晰,且解剖分区相对清楚,便于结合化学遗传、光遗传、脑电及表观遗传学等技术,从多层级阐释针刺的中枢调控机制,因而成为当前的研究热点。相比之下,MCC和IC虽为多维疼痛网络的重要节点,但研究相对较少。其主要原因在于MCC主要参与将疼痛相关的负面情绪转化为防御性动机和行为反应,其情绪变化不易直接观察和量化;IC位置较深、功能分区复杂,同时参与疼痛感觉和情绪加工,增加了针刺作用机制研究的难度。因此,未来针刺研究应在深化ACC和PFC机制的基础上,进一步关注MCC和IC等皮层中枢,从网络层面揭示针刺调节疼痛情绪的中枢机制特征。

3 针刺调节皮层下中枢干预痛情绪的机制

3.1 AMY

AMY作为边缘系统中重要的组成部分^[57],是控制痛阈及其情绪成分的关键脑区,也是疼痛情感维度的调控中心^[58],参与疼痛的下行易化通路调节^[59],包括基底外侧杏仁核(BLA)和中央杏仁核(CeA)。BLA位于大脑颞叶内侧的AMY复合体中,是由外侧核与基底核组成的一个核团,接收来自皮层、丘脑和其它脑区的感官信息,并将这些信息传递给AMY的其他部分^[60]。BLA作为AMY的核心组成部分,已被证实疼痛敏化、与疼痛相关的焦虑样行为调控中具有重要作用^[61]。CeA位于AMY的最内侧部分,被称为“伤害感受性AMY”,是AMY的主要信息输出区^[62];具有强烈的感觉和情感维度,主要参与情绪的处理,同时也被认为是疼痛传导的重要组成部分^[63]。

多项研究证实电针可通过靶向调节AMY分子网络改善慢性痛的感觉与情感维度。闫娅霞等^[64]研究显示,电针“足三里”“阳陵泉”可明显改善慢性痛大鼠的感觉和情感维度,其对痛情感成分的调节机制可能由AMY中GluA1蛋白表达的上调所介导。有研究对CFA诱导疼痛厌恶大鼠AMY进行蛋白质组学分析,结果显示,电针通过调节AMY内11种关键差异蛋白质的表达提高小鼠的痛阈值、缓解其痛厌恶行为,揭示了电针可能通过AMY干预疼痛厌恶的机制^[65]。端木程琳等^[66]研究显示电针通过上调AMY中的mGluR1、GABA受体亚基及突触蛋白Piccolo等关键分子表达发挥镇痛及缓解负性情绪的作用。冯秀梅等^[67]则揭示了电针对痛感觉和情绪相关促皮质素释放因子(CRF)及N-甲基-D-天冬氨酸受体家族基因的双向调节机制,即下调AMY中的痛相关基因以发挥镇痛效应,同时上调CRF-1R及GABA受体基因以缓解负性情绪。另有研究显示,电针可改善慢性炎性痛大鼠的机械痛/热痛阈机情绪异常行为,其机制可能与提高AMY中的GABA受体mRNA表达相关^[68]。上述研究均表明,电针通过多靶点调控AMY分子网络,同步改善慢性痛的感觉与情感维度。BLA中的多巴胺受体D1(DRD1)和多巴胺受体D2(DRD2)与焦虑相关行为的调控有关,研究显示,电针“足三里”“三阴交”可激活SNI模型小鼠BLA中DRD1的表达,抑制DRD2的表达,从而缓解焦虑样行为^[69]。Ma等^[70]研究发现,慢性疼痛伴抑郁(CIPD)小鼠的CeA神经元时空模式异常改变,表现为自发放电频率、放

电幅度、功率谱密度降低,峰间期增加;针刺可通过改善CeA脑区神经编码障碍的时空特征,减轻CIPD小鼠的疼痛和抑郁样行为,并减少神经元损伤。

3.2 HPC

HPC位于大脑的深部,属于内侧颞叶的核心结构^[71],是边缘系统的核心组成部分,主要参与调节空间记忆和情绪情感的产生^[72];作为大脑中学习和记忆的关键区域,可接收包括疼痛信号在内的多种感觉认知信息^[73]。HPC在痛情绪的发生发展中起着重要作用,且整个HPC的脑源性神经营养因子水平升高^[74]。

Yang P等^[75]研究显示,电针“合谷”“太冲”能缓解CIPD模型小鼠的疼痛及抑郁样行为,通过保护HPC神经元结构,调节HPC中5-羟色胺、GABA和Glu的水平发挥镇痛效应;此外,电针还能通过激活脑源性神经营养因子/肌动蛋白激酶B/(BDNF/TrkB/CREB)信号通路,显著提高突触相关蛋白的表达,从而调节HPC的突触可塑性,缓解CIPD小鼠的疼痛和抑郁样行为。HPC神经元中核因子E2相关因子2(Nrf2)介导的铁死亡与慢性疼痛伴抑郁的发生和发展密切相关,电针“百会”“合谷”“太冲”可通过上调HPC中Nrf2的表达,抑制HPC神经元的铁死亡,从而促进其修复和重塑,共同发挥镇痛抗抑郁作用^[76]。Li Y等^[77]研究显示,电针可恢复慢性神经性疼痛小鼠HPC神经干细胞中受抑制的Tet1表达,而Tet1表达的增加可改善Prox1的过度甲基化并恢复腹侧齿状回内成体神经发生,从而起到电针的长期镇痛抗抑郁作用。

综上,针刺调节皮层下中枢干预疼痛情绪的研究主要聚焦于AMY和HPC。AMY在疼痛情感加工、疼痛厌恶及焦虑抑郁样行为中发挥关键作用,针刺可通过调节其内神经递质、神经肽表达及神经元放电模式,同步改善疼痛的感觉与情感维度。HPC则主要参与疼痛相关记忆及情绪调控,针刺通过增强突触可塑性、抑制神经元损伤及促进成体神经发生,发挥镇痛和抗抑郁的长期效应。目前研究多集中于皮层下单一脑区或局部机制,尚缺乏对皮层-皮层下环路整合调控的系统阐释,未来研究应加强皮层与皮层下中枢之间功能连接和环路机制的系统分析,从整体网络层面阐明针刺调节痛情绪的中枢机制。

4 针刺调节间脑中枢干预痛情绪的机制

PVT作为丘脑背侧中线的一部分,通过与边缘

系统的直接连接来传递疼痛信息,不仅是疼痛信息上行的重要中继站,同时还与处理压力、焦虑和情绪反应相关的信息密切相关^[78-79]。PVT接受来自多种皮层和皮层下中枢的信号输入,参与奖赏和应激相关行为^[80]。

有研究通过顺铂干预 21 d,建立伴有情绪障碍的周围神经病变小鼠模型,其特征表现为PVT中钙通道蛋白 TRPC6 和 PKC 的表达增加、Glu 能神经元的激活,使用 TRPC6 和 PKC 的抑制剂可显著减轻感觉神经元损伤和表皮内神经纤维及 Merkel 细胞的丢失,改善小鼠的焦虑样行为;而电针可通过抑制 TRPC6 的激活,减少 Ca^{2+} 内流并降低 p-PKC 水平,从而减少 PVT 中兴奋性神经递质 Glu 的释放发挥镇痛及抗焦虑效应^[81]。

从目前研究来看,针刺调节间脑中枢干预痛情绪的研究主要集中于PVT。PVT作为丘脑背侧中线的重要结构,在疼痛信息传递及情绪调控中发挥枢纽作用,针刺可通过抑制其兴奋性神经元活动及 Glu 的传递,改善慢性疼痛及伴随的焦虑样行为。然而,当前间脑层面研究相对有限,可能与PVT体积较小、定位精细、功能重叠度较高,致使实验操作和机制研究难度较大有关;同时,目前的研究重点长期聚焦于皮层和边缘系统,也在一定程度上限制了对间脑作用的系统探索。未来需在明确PVT关键作用的基础上,进一步深入其相关环路机制的研究。

5 小结

边缘系统结构与功能异常与痛情绪的发生发展密切相关,针刺能通过多靶点、多层次、多途径的作用改善边缘系统的功能稳态,进而改善痛情绪病理机制以发挥针刺治疗痛情绪的作用。我们基于边缘系统的分层视角综述发现,针刺的干预机制主要体现为皮层、皮层下、间脑 3 个维度的网络整合,针刺不仅调节单一脑区或单一通路,更是通过重塑边缘系统的动态网络连接来发挥作用。但目前仍存在以下不足,亟待未来研究深入探讨:(1)现有机制研究多基于啮齿类动物模型,人的大脑与动物边缘系统在解剖与功能上存在差异。未来应结合高分辨率多模态神经影像技术(如PET-CT),深入探索针刺对慢性疼痛患者边缘系统微观结构与宏观网络的调节效应。(2)既往研究多聚焦于边缘系统中单一脑区或核团整体蛋白表达及神经递质水平的变化,难以区分不同投射亚群的功能差异。未来

应结合光遗传学、化学遗传学及病毒示踪等技术,从边缘系统脑区内不同神经元亚群及边缘系统脑区之间的特异性投射通路两个层面,系统解析针刺调节痛情绪的关键神经环路与信息整合机制。(3)大脑的功能连接是动态变化的,静态的生化指标难以反映毫秒级的神经活动整合。未来研究应将在体多通道电生理记录、双光子成像及功能性磁共振成像技术相结合,观测针刺干预边缘系统内部功能连接强度的动态变化。(4)不同穴位或穴位组合调节边缘系统的靶点差异尚未完全阐明。未来需利用人工智能和多组学等多学科互融的手段和技术,解析不同经穴干预痛情绪的特异性差异,以提高临床疗效。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] KANG Y, TREWERN L, JACKMAN J, et al. Chronic pain: definitions and diagnosis[J]. *BMJ*, 2023, 381: e076036.
- [2] WANG D, PAN X Y, ZHOU Y, et al. Lateral septum-lateral hypothalamus circuit dysfunction in comorbid pain and anxiety[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(3): 1090-1100.
- [3] CHEN J, GAO Y, BAO S T, et al. Insula→Amygdala and Insula→Thalamus pathways are involved in comorbid chronic pain and depression-like behavior in mice [J]. *J Neurosci*, 2024, 44(15): e2062232024.
- [4] MERCER LINDSAY N, CHEN C, GILAM G, et al. Brain circuits for pain and its treatment[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(619): eabj7360.
- [5] AARON R V, RAVYTS S G, CARNAHAN N D, et al. Prevalence of depression and anxiety among adults with chronic pain: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2025, 8(3): e250268.
- [6] QIAO L, GUO M J, QIAN J J, et al. Research advances on acupuncture analgesia [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(2): 245-258.
- [7] 张雨, 徐媛, 苑功名, 等. 针灸调节边缘系统缓解痛情绪的研究现状[J]. *针灸临床杂志*, 2023, 39(4): 1-5.
ZHANG Y, XU Y, YUAN G M, et al. Research exploration of acupuncture and moxibustion in regulating limbic system to relieve pain-related emotion (in Chinese) [J]. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion*, 2023, 39(4): 1-5.
- [8] NEUGEBAUER V, PRESTO P, YAKHNITSA V, et al. Pain-related cortico-limbic plasticity and opioid signaling [J]. *Neuropharmacology*, 2023, 231: 109510.
- [9] KOPPEL L, NOVEMBRE G, KÄMPE R, et al. Prediction and action in cortical pain processing [J]. *Cereb Cortex*, 2023, 33(3): 794-810.
- [10] GAMAL-ELTRABILY M, MARTÍNEZ-LORENZANA G, GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ A, et al. Cortical modulation of nociception [J]. *Neuroscience*, 2021, 458:

- 256-270.
- [11] VACHON-PRESSEAU E, TÉTREAUULT P, PETRE B, et al. Corticolimbic anatomical characteristics predetermine risk for chronic pain[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 7): 1958-1970.
- [12] 汪宇轩, 邓敏智, 刘风雨. 不同物种间疼痛特异性丘脑-皮质神经活动模式[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(3): 236.
WANG Y X, DENG M Z, LIU F Y. Pain-specific thalamic-cortical nerve activity patterns among different species (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Pain Medicine*, 2024, 30(3): 236.
- [13] ZHANG L J, LUO Y C, WEI T, et al. Acupuncture's multisystem neuroimmunomodulation: central-peripheral interactions in gastroenteric, psychiatric, and chronic pain disorders[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(11): e70625.
- [14] USHIDA T. Chronic pain: definition/conception/classification of pain[J]. *Shinkei Kenkyu Shinpo*, 2023, 75(3): 201-205.
- [15] ROLLS E T. Emotion, motivation, decision-making, the orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex, and the amygdala[J]. *Brain Struct Funct*, 2023, 228(5): 1201-1257.
- [16] MCCARBERG B, PEPPIN J. Pain pathways and nervous system plasticity: learning and memory in pain[J]. *Pain Med*, 2019, 20(12): 2421-2437.
- [17] SINGH A, PATEL D, LI A N, et al. Mapping cortical integration of sensory and affective pain pathways [J]. *Curr Biol*, 2020, 30(9): 1703-1715.e5.
- [18] 李丽, 马翠, 魏玉婷, 等. 针刺调节前扣带皮层功能改善痛情绪的研究进展[J]. *针刺研究*, 2024, 49(10): 1092-1099.
LI L, MA C, WEI Y T, et al. Research progress of acupuncture in improving pain emotion by regulating functions of anterior cingulate cortex (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2024, 49(10): 1092-1099.
- [19] LI X H, MATSUURA T, XUE M, et al. Oxytocin in the anterior cingulate cortex attenuates neuropathic pain and emotional anxiety by inhibiting presynaptic long-term potentiation[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(3): 109411.
- [20] KOGA K, DESCALZI G, CHEN T, et al. Coexistence of two forms of LTP in ACC provides a synaptic mechanism for the interactions between anxiety and chronic pain[J]. *Neuron*, 2015, 85(2): 377-389.
- [21] WANG X, ZHANG L, ZHAN Y F, et al. Contribution of BDNF/TrkB signalling in the rACC to the development of pain-related aversion via activation of ERK in rats with spared nerve injury[J]. *Brain Res*, 2017, 1671: 111-120.
- [22] HAN M, XIAO X, YANG Y, et al. SIP30 is required for neuropathic pain-evoked aversion in rats [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(2): 346-355.
- [23] 卢宏玉, 王宝金, 马翠, 等. 针刺调节 γ -氨基丁酸能系统改善痛情绪的机制研究进展[J]. *针刺研究*, 2025, 50(9): 1095-1102.
LU H Y, WANG B J, MA C, et al. Mechanism research progress of acupuncture for ameliorating pain-related emotions through regulating GABAergic system (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(9): 1095-1102.
- [24] SUN J, ZHANG C, WANG Y F, et al. Electroacupuncture alleviates hyperalgesia and anxiety-like behaviors in pain memory model rats through activation of GABAergic neurons and GABA receptor in the rostral anterior cingulate cortex[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(9): 6613-6627.
- [25] DU J Y, FANG J F, XU Z T, et al. Electroacupuncture suppresses the pain and pain-related anxiety of chronic inflammation in rats by increasing the expression of the NPS/NPSR system in the ACC [J]. *Brain Res*, 2020, 1733: 146719.
- [26] ZHANG Y, MENG X Z, LI A H, et al. Acupuncture alleviates the affective dimension of pain in a rat model of inflammatory hyperalgesia [J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(11): 2104-2110.
- [27] ZHANG Y, MENG X, LI A, et al. Electroacupuncture alleviates affective pain in an inflammatory pain rat model[J]. *Eur J Pain*, 2012, 16(2): 170-181.
- [28] SHAO F B, FANG J F, QIU M T, et al. Electroacupuncture ameliorates chronic inflammatory pain-related anxiety by activating PV interneurons in the anterior cingulate cortex[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 691931.
- [29] FANG J F, XU Y S, QIU M T, et al. Astrocyte inhibition and PV interneuron activation: key mechanisms in electroacupuncture's effect on pain-anxiety comorbidity [J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 143.
- [30] PLONER M, SORG C, GROSS J. Brain rhythms of pain [J]. *Trends Cogn Sci*, 2017, 21(2): 100-110.
- [31] SHI Y, YAO S J, SHEN Z, et al. Effect of electroacupuncture on pain perception and pain-related affection: dissociation or interaction based on the anterior cingulate cortex and S1 [J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 8865096.
- [32] EULER M J, WILTSHIRE T J, NIERMEYER M A, et al. Working memory performance inversely predicts spontaneous delta and Theta-band scaling relations [J]. *Brain Res*, 2016, 1637: 22-33.
- [33] CAVANAGH J F, FRANK M J. Frontal Theta as a mechanism for cognitive control[J]. *Trends Cogn Sci*, 2014, 18(8): 414-421.
- [34] HUANG Y, CHEN L, LUO H. Behavioral oscillation in priming: competing perceptual predictions conveyed in alternating Theta-band rhythms [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(6): 2830-2837.
- [35] DU J Y, FANG J F, 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.
- [36] HU T T, WANG R R, DU Y, et al. Activation of the intrinsic pain inhibitory circuit from the midcingulate Cg2 to zona incerta alleviates neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(46): 9130-9144.
- [37] HONG J, LI J N, WU F L, et al. Projections from

- anteromedial thalamus nucleus to the midcingulate cortex mediate pain and anxiety-like behaviors in mice [J]. *Neurochem Int*, 2023, 171: 105640.
- [38] ALMARZOUKI A F, BROWN C A, BROWN R J, et al. Negative expectations interfere with the analgesic effect of safety cues on pain perception by priming the cortical representation of pain in the midcingulate cortex [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0180006.
- [39] SHACKMAN A J, SALOMONS T V, SLAGTER H A, et al. The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(3): 154-167.
- [40] LI X Y, ZHU Y C, SUN H J, et al. Electroacupuncture inhibits pain memory and related anxiety-like behaviors by blocking the GABAB receptor function in the midcingulate cortex [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(11): 6613-6626.
- [41] ONG W Y, STOHLER C S, HERR D R. Role of the prefrontal cortex in pain processing [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(2): 1137-1166.
- [42] BAO S T, RAO F, YIN C, et al. Excitatory projections from the nucleus reuniens to the medial prefrontal cortex modulate pain and depression-like behaviors in mice [J]. *PLoS Biol*, 2025, 23(5): e3003170.
- [43] DALE J, ZHOU H C, ZHANG Q S, et al. Scaling up cortical control inhibits pain [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(5): 1301-1313.
- [44] CHERIYAN J, SHEETS P L. Altered excitability and local connectivity of mPFC-PAG neurons in a mouse model of neuropathic pain [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(20): 4829-4839.
- [45] 吴宇蔚, 付东琴, 谷巧芬, 等. 外源性大麻素 HU210 缓解慢性神经病理性疼痛诱发的焦虑抑郁样行为机制研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(12): 890-897.
- WU Y W / Y), FU D Q, GU Q F, et al. Exogenous cannabinoid Hu210 attenuates anxiety and depression-like behaviors induced by chronic pain (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Pain Medicine*, 2019, 25(12): 890-897.
- [46] SHENG H Y, LV S S, CAI Y Q, et al. Activation of ventrolateral orbital cortex improves mouse neuropathic pain-induced anxiodepression [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(19): e133625.
- [47] ZHAO Y L, YI H Y, BABA S S, et al. Activation of 5-HT6 receptors in the ventrolateral orbital cortex produces anti-anxiodepressive effects in a rat model of neuropathic pain [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(1): 1136-1150.
- [48] JANG J H, SONG E M, DO Y H, et al. Acupuncture alleviates chronic pain and comorbid conditions in a mouse model of neuropathic pain: the involvement of DNA methylation in the prefrontal cortex [J]. *Pain*, 2021, 162(2): 514-530.
- [49] LI S, HUANG J P, LUO D, et al. Electro-acupuncture inhibits HDAC2 via modulating gut microbiota to ameliorate SNI-induced pain and depression-like behavior in rats [J]. *J Affect Disord*, 2024, 360: 305-313.
- [50] LI W, CHANG W Q, CUI K Y, et al. Electroacupuncture reduces microglial hyperactivity and synaptic phagocytosis in the medial prefrontal cortex to treat chronic pain comorbid with anxiety and depression [J]. *Brain Res Bull*, 2025, 230: 111521.
- [51] 高佳佳, 刁志君, 袁伟, 等. 电针通过调节小鼠腹外侧眶皮层中谷氨酸能神经元缓解神经病理性疼痛诱发的焦虑和抑郁样行为 [J]. *针刺研究*, 2025, 50(1): 3-13.
- GAO J J, DIAO Z J, YUAN W, et al. Electroacupuncture relieves neuropathic pain-induced anxio-depression-like behaviors by regulating glutamatergic neurons in the ventrolateral orbital cortex of mice (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(1): 3-13.
- [52] 杨娜娜, 解晓霞, 王鹤璇, 等. 基于岛叶皮层整合体表/内脏信息的特性解析膻穴效应 [J]. *针刺研究*, 2025, 50(8): 898-902.
- YANG N N, XIE X X, WANG H X, et al. Analysis on acupoint effects based on the characteristics of insular cortex in integrating somatosensory and visceral information (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(8): 898-902.
- [53] LABRAKAKIS C. The role of the insular cortex in pain [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5736.
- [54] LU C B, YANG T, ZHAO H, et al. Insular cortex is critical for the perception, modulation, and chronification of pain [J]. *Neurosci Bull*, 2016, 32(2): 191-201.
- [55] LI F, LI Z A, LI J, et al. Projection from the parafascicular nucleus of the thalamus to the insular cortex mediate analgesia and anti-anxiety behaviors in mice [J]. *Neurobiol Dis*, 2025, 216: 107107.
- [56] XIE M D, HU Y X, JI M L, et al. Electroacupuncture alleviates the relapse of behaviors associated with pain sensory memory and pain-related aversive memory by activating MORs and inhibiting GABAergic neurons in the insular cortex [J]. *Brain Res Bull*, 2025, 227: 111394.
- [57] LIN C H, YEN Y C, CHEN M C, et al. Depression and pain impair daily functioning and quality of life in patients with major depressive disorder [J]. *J Affect Disord*, 2014, 166: 173-178.
- [58] MA C, ZOU Y C, YE Y J, et al. Progress in the mechanism of acupuncture intervention on pain emotion and pain cognition mediated by limbic system [J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2022, 20(6): 499-504.
- [59] LIANG S H, ZHAO W J, YIN J B, et al. A neural circuit from thalamic paraventricular nucleus to central amygdala for the facilitation of neuropathic pain [J]. *J Neurosci*. 2020, 40(41):7837-7854.
- [60] SUN Y J, GOOCH H, SAH P. Fear conditioning and the basolateral amygdala [J]. *F1000Res*, 2020, 9: F1000 FacultyRev-F1000FacultyR53.
- [61] SENGUPTA A, BOCCHIO M, BANNERMAN D M, et al. Control of amygdala circuits by 5-HT neurons via 5-HT and glutamate cotransmission [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(7): 1785-1796.
- [62] JI G C, NEUGEBAUER V. Hemispheric lateralization of

- pain processing by amygdala neurons [J]. *J Neurophysiol*, 2009, 102(4): 2253-2264.
- [63] 马翠, 叶钰娟, 严兴科. 杏仁核介导的痛情绪神经环路研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2023, 43(10): 1304-1310. MA C, YE Y J, YAN X K. Research progress on the neural circuit of pain emotion mediated by amygdala (in Chinese)[J]. *Journal of Shanghai Jiao Tong University (Medical Science)*, 2023, 43(10): 1304-1310.
- [64] 闫娅霞, 冯秀梅, 王俊英, 等. 电针对慢性痛大鼠痛感觉和情绪成分相关杏仁核内 μ -阿片受体等蛋白表达的影响[J]. 针刺研究, 2016, 41(1): 3-10. YAN Y X, FENG X M, WANG J Y, et al. Effect of electroacupuncture intervention on expression of pain sensory and affective processing-related μ -opioid receptor, etc. in the amygdala in chronic neuropathy pain rats (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2016, 41(1): 3-10.
- [65] WU Y Y, JIANG Y L, SHAO X M, et al. Proteomics analysis of the amygdala in rats with CFA-induced pain aversion with electro-acupuncture stimulation[J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 3067-3078.
- [66] 端木程琳, 冯秀梅, 闫娅霞, 等. 电针对慢性痛负性情绪大鼠杏仁核神经突触可塑性相关蛋白/基因表达的影响[J]. 针刺研究, 2017, 42(1): 1-8. DUANMU C L, FENG X M, YAN Y X, et al. Effect of electroacupuncture intervention on expression of synaptic plasticity-related molecules in amygdala in chronic pain-negative affection rats (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2017, 42(1): 1-8.
- [67] 冯秀梅, 陈淑萍, 王俊英, 等. 电针对神经痛和负性情绪大鼠杏仁核内痛感觉和情绪成分相关促皮质激素释放因子受体等基因表达的影响[J]. 针刺研究, 2014, 39(6): 448-455. FENG X M, CHEN S P, WANG J Y, et al. Effect of electroacupuncture intervention on expression of pain sensory and affection processing-related corticotropin-releasing factor receptor mRNA, etc. in the amygdala in neuropathic pain and negative affection rats (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2014, 39(6): 448-455.
- [68] 杜俊英, 徐子童, 邵芳冰, 等. 电针对慢性炎性痛大鼠中枢不同脑区GABAA受体mRNA表达的干预研究[J]. 中国针灸, 2020, 40(2): 173-178. DU J Y, XU Z T, SHAO F B, et al. Effect of electroacupuncture on expression of GABAA receptor mRNA in different brain regions in rats with chronic inflammatory pain (in Chinese) [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2020, 40(2): 173-178.
- [69] WU M W, CHEN Y Q, SHEN Z, et al. Electroacupuncture alleviates anxiety-like behaviors induced by chronic neuropathic pain via regulating different dopamine receptors of the basolateral amygdala [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(9): 5299-5311.
- [70] MA C, ZHANG R Z, LU H Y, et al. The effect of acupuncture on the morphology and neural coding damage of the central amygdala in mice with chronic inflammatory pain and depression[J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 3255-3268.
- [71] Fogwe LA, Reddy V, Mesfin FB. Neuroanatomy, hippocampus[M]. 2023, In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- [72] 李晓洁, 孙燕婷, 孙秀健, 等. 趋化因子及海马在抑郁与慢性疼痛共病中的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2025, 31(1): 48-53. LI X J, SUN Y T, SUN X J, et al. Research progress of chemokines and hippocampus on the common pathologies of depression and chronic pain (in Chinese)[J]. *Chinese Journal of Pain Medicine*, 2025, 31(1): 48-53.
- [73] 梁嘉仪, 王凤娇, 王功命, 等. 电针调控海马SP/NK1R/ARRB1通路缓解大鼠神经病理性疼痛的研究[J]. 针刺研究, 2024, 49(8): 829-835. LIANG J Y, WANG F J, WANG G M, et al. Electroacupuncture alleviates neuropathic pain by regulating hippocampal SP/NK1R/ARRB1 pathway (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2024, 49(8): 829-835.
- [74] WEI N X, GUO Z, YE R, et al. A systematic review of the pain-related emotional and cognitive impairments in chronic inflammatory pain induced by CFA injection and its mechanism [J]. *IBRO Neurosci Rep*, 2025, 18: 414-431.
- [75] YANG P, CHEN H Y, WANG T, et al. Electroacupuncture promotes synaptic plasticity in rats with chronic inflammatory pain-related depression by upregulating BDNF/TrkB/CREB signaling pathway[J]. *Brain Behav*, 2023, 13(12): e3310.
- [76] LIU G H, LIU D D, SHI D L, et al. Electroacupuncture ameliorates chronic inflammatory pain and depression comorbidity by inhibiting Nrf2-mediated ferroptosis in hippocampal neurons[J]. *Neurochem Res*, 2025, 50(3): 149.
- [77] LI Y Y, LIU X D, FU Q Q, et al. Electroacupuncture ameliorates depression-like behaviors comorbid to chronic neuropathic pain via Tet1-mediated restoration of adult neurogenesis[J]. *Stem Cells*, 2023, 41(4): 384-399.
- [78] DENG J, CHEN L, LIU C C, et al. Distinct thalamo-subcortical circuits underlie painful behavior and depression-like behavior following nerve injury [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(34): e2401855.
- [79] LI D, LI Y C, ZHU Z Y, et al. The paraventricular thalamus mediates visceral pain and anxiety-like behaviors via two distinct pathways[J]. *Neuron*, 2025, 113(14): 2310-2324.e7.
- [80] CAMPUS P, COVELO I R, KIM Y, et al. The paraventricular thalamus is a critical mediator of top-down control of cue-motivated behavior in rats[J]. *eLife*, 2019, 8: e49041.
- [81] JIANG Y Y, LI X, HU F X, et al. Electroacupuncture alleviates chemotherapy-induced peripheral neuropathy and anxiety by reducing TRPC6/PKC-dependent activation of glutamatergic neurons in the paraventricular thalamic nucleus [J]. *Neuroscience*, 2026, 592: 97-110.

收稿日期:2025-10-14 修回日期:2026-02-04