中医药对慢性疼痛-抑郁共病的作用机制研究进展Δ

刘光华[1*]，史栋梁[1,2#]，傅　文[3]，王子华[3]，崔家康[2]（1.河南中医药大学骨伤学院，郑州　450046；2.河南中医药大学第二附属医院/河南省中医院骨伤病诊疗中心，郑州　450002；3.河南中医药大学第一附属医院风湿免疫科，郑州　450014）

中图分类号　R965；R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）19-2438-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.19.20

摘　要　慢性疼痛是指持续或反复发作时间超过3个月的疼痛，与抑郁、焦虑等情绪具有高共病率。慢性疼痛-抑郁共病的发病机制错综复杂，给临床诊疗带来极大困扰。本文综述了近年中药单体和复方以及针刺疗法对慢性疼痛-抑郁共病作用机制的研究进展，发现中药单体（黄酮类、酚类、萜类、香豆素类、生物碱类化合物）、中药复方（乌头汤、柴胡桂枝汤等）及针刺疗法（针刺“百会”“印堂”“合谷”“太冲”等穴位）可以通过调节中枢神经系统中神经递质、脑源性神经营养因子、炎症因子的水平以及神经胶质细胞的活性，有效改善慢性疼痛-抑郁共病。

关键词　慢性疼痛-抑郁共病；中药单体；中药复方；神经递质；炎症；作用机制

Advances in effect mechanism research of traditional Chinese medicine on comorbid depressive symptoms in chronic pain

LIU Guanghua[1], SHI Dongliang[1,2], FU Wen[3], WANG Zihua[3], CUI Jiakang[2] (1. College of Orthopedics and Traumatology, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Bone Injury Diagnosis and Treatment Center, the Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine/Henan Province Hospital of TCM, Zhengzhou 450002, China; 3. Dept. of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450014, China)

ABSTRACT　Chronic pain refers to pain that persists or recurs for more than 3 months and has a high comorbidity rate with emotions such as depression and anxiety. The complex pathogenesis of comorbid depressive symptoms in chronic pain poses great challenges to clinical diagnosis and treatment. This article reviews the research progress on the effect mechanism on the comorbid depressive symptoms in chronic pain by traditional Chinese medicine monomers, compound formulas, and acupuncture therapy in recent years. It is found that traditional Chinese medicine monomers (flavonoids, phenols, terpenes, coumarins, alkaloids), traditional Chinese medicine formulas (*Aconitum carmichaeli* decoction, Chaihu guizhi decoction, etc.), and acupuncture therapy (acupuncture at acupoints such as Baihui, Yintang, Hegu, and Taichong) can effectively improve comorbid depressive symptoms in chronic pain by regulating the levels of neurotransmitters, brain-derived neurotrophic factors and inflammatory factors, and the activity of glial cells in the central nervous system.

KEYWORDS　comorbid depressive symptoms in chronic pain; traditional Chinese medicine monomer; traditional Chinese medicine compound formulas; neurotransmitters; inflammation; mechanism

国际疼痛研究协会将疼痛定义为一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验，或与此相似的经历[1]。慢性疼痛是指持续或反复发作时间超过3个月的疼痛，与抑郁、焦虑等情绪具有高共病率[2]。流行病学调查显示，全球至少有30%的人口患有不同程度的慢性疼痛，其中超过50%的慢性疼痛患者存在抑郁症状，且疼痛强度与抑郁程度存在密切关联[3]。

慢性疼痛-抑郁共病（comorbid depressive symptoms in chronic pain，CDS）的现代医学治疗多以阿片类镇痛药物和抗抑郁药联用为主，但其存在较多不良反应以及

Δ**基金项目**　河南省自然科学基金项目（No.232300420270）；河南省卫生健康委国家中医临床研究基地科研专项（No.2021JDZX2079，No. 2022JDZX105）；河南省中医药科学研究专项课题（No. 2023ZY2065，No.2024ZY3045）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：中医药治疗慢性疼痛及其并发症。E-mail：l17839954211@163.com

＃**通信作者**　副教授，硕士生导师。研究方向：中医药治疗慢性疼痛及其并发症。E-mail：shidongliang2000@163.com

成瘾性[4]。CDS的发病机制错综复杂，目前尚未完全阐明，给临床诊疗带来极大困扰。越来越多的研究发现，中医药疗法能够通过多通道、多靶点网状调节中枢神经系统中的神经递质、脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）、炎症因子水平以及神经胶质细胞活性，从而缓解疼痛并改善负面情绪，有效治疗CDS。基于此，本文综述了近年中药单体和复方以及针刺疗法干预CDS的研究进展，以期为CDS的临床治疗提供参考。

1 CDS的生物学机制

1.1 神经递质与CDS

经典的单胺假说提出，抑郁症的发生可能是脑区中缺乏5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）、多巴胺（dopamine，DA）和去甲肾上腺素等单胺类神经递质的结果，而单胺类神经递质活性失调也会导致疼痛的发生[5]。研究发现，抑制γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）能神经元活性，可激活CDS小鼠中脑导水管周围灰质中的谷氨酸（glutamate，Glu）能神经元，最终增加CDS小鼠的伤害性感受[6]。由此可知，单胺类神经递质和氨基酸类神经递质的水平失调可能是CDS的发病机制之一。

1.2 BDNF与CDS

研究表明，BDNF组成的信号通路在CDS的发生和发展中具有重要作用。Ishikawa等[7]研究发现，BDNF/酪氨酸激酶受体B（tyrosine kinase-linked receptor B，TrkB）信号通路的激活可能在神经性疼痛和抑郁共病大鼠中发挥镇痛和抗抑郁作用。

1.3 炎症因子与CDS

炎症因子与慢性疼痛和抑郁样行为的发生关系密切。大脑和脊髓中大量炎症因子的释放可导致神经炎症和中枢敏化，从而诱发慢性疼痛[8]。促炎细胞因子可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴并抑制单胺类神经递质在突触间的传递，从而诱发神经炎症和神经元凋亡，进而导致抑郁样行为和情绪障碍[9]。

1.4 神经胶质细胞与CDS

异常活跃的神经胶质细胞可诱发神经炎症，促进CDS的发生发展。研究表明，黑素皮质素受体4可通过促进中脑导水管周围灰质中神经胶质细胞的活化并增加炎症因子的分泌，诱导神经炎症，从而降低慢性缩窄性损伤大鼠的疼痛阈值并诱发抑郁情绪[10]。

2 中药单体干预CDS的作用机制

中药单体是指传统中草药中的天然活性成分，涉及黄酮类、酚类、萜类、香豆素类以及生物碱类等多种类别。研究发现，中药单体在CDS的疾病进程中发挥了抗炎、抗氧化应激、镇痛、保护神经、改善负面情绪等干预作用。下文笔者总结了中药单体干预CDS的潜在作用机制。

2.1 黄酮类化合物

木犀草素是一种天然黄酮类化合物。研究表明，木犀草素能够调节CDS大鼠海马和前额叶皮质中氧化应激标志物和凋亡因子的水平，降低炎症因子水平，升高BDNF水平，从而发挥抗氧化应激、抗细胞凋亡、抗炎以及保护神经的作用，进而改善慢性疼痛症状以及伴发的焦虑抑郁样行为[11]。

松属素是一种主要存在于蜂胶中的黄酮类化合物。Yang等[12]研究发现，松属素可通过减少嘌呤能P2X4受体和连接蛋白43的表达，抑制星形胶质细胞中白细胞介素1β（interleukin-1β，IL-1β）释放并激活NOD样蛋白受体3炎症小体，从而抑制神经炎症和海马神经元的焦亡，进而缓解CDS大鼠的伤害性感受和抑郁样行为。

葛根素是一种来源于葛根的类黄酮提取物。Zhao等[13]研究发现，葛根素可通过激活胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）/环磷酸腺苷应答元件结合蛋白质（cAMP response element binding protein，CREB）/BDNF信号通路，调节神经元功能和突触可塑性，以减少坐骨神经损伤小鼠强迫游泳漂浮时间和悬尾实验静止时间并提高小鼠机械疼痛阈值，进而改善神经性疼痛和抑郁症状。

二氢杨梅素是一种来源于藤茶的类黄酮化合物。研究发现，二氢杨梅素能够降低糖尿病神经病理性疼痛和抑郁共病大鼠海马、脊髓和背根神经节中的炎症因子水平，抑制BDNF/TrkB信号通路转导，从而缓解疼痛并改善抑郁情绪[14]。另外，二氢杨梅素还可减少上述模型大鼠嘌呤能P2X7受体表达，降低神经胶质细胞中的炎症因子水平，抑制ERK1/2信号通路激活，从而减轻糖尿病神经性疼痛和抑郁情绪[15]。

2.2 酚类化合物

没食子酸是一种存在于大黄、山茱萸中的多酚类化合物。没食子酸可通过抑制嘌呤能P2X7受体表达，减少促炎因子释放，从而缓解结直肠扩张大鼠慢性内脏疼痛和抑郁的症状[16]；另外，没食子酸还可增加抗氧化剂谷胱甘肽、谷胱甘肽过氧化物酶4的表达，抑制慢性缩窄性损伤+慢性温和不可预知应激大鼠的脊髓小胶质细胞铁死亡，从而缓解神经性疼痛和抑郁共病[17]。

丹酚酸是从丹参根茎中提取出来的一种水溶性酚酸类化合物。在慢性应激诱导的CDS小鼠中，丹酚酸B

能够抑制其杏仁核中GABA能神经元激活，从而减缓CDS疾病进程[18]。

大麻二酚是一种从大麻中提取出来的酚类化合物。Malvestio等[19]研究发现，大麻二酚可通过升高前边缘皮质中5-HT水平，改善突触可塑性，从而提高CDS大鼠疼痛阈值并减少其强迫游泳漂浮时间，进而改善神经性疼痛和抑郁症共病。

2.3 萜类化合物

雷公藤甲素是一种从雷公藤中提取的二萜类化合物。Hu等[20]研究发现，雷公藤甲素能抑制CDS大鼠海马中小胶质细胞和p38丝裂原活化蛋白激酶信号通路的激活，降低促炎因子水平，从而减缓CDS疾病进程，且疗效优于氟西汀。

双氢青蒿素是一种从青蒿中提取的倍半萜内酯类化合物。Zhu等[21]研究发现，双氢青蒿素能和异质核糖核蛋白A1特异性结合，减少肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）的表达，抑制神经炎症，从而促进脊髓神经结扎小鼠海马CA3区锥体神经元的修复，改善该模型小鼠的神经性疼痛和抑郁共病。

2.4 香豆素类化合物

欧前胡素是一种从白芷、羌活中提取的呋喃香豆素类化合物。研究发现，欧前胡素能抑制*N*-甲基-D-天冬氨酸受体的激活和炎症因子TNF-α、IL-1β的表达，逆转核因子κB（nuclear factor κB，NF-κB）介导的神经元降解过程，从而提高纤维肌痛小鼠的疼痛阈值并缓解其抑郁情绪[22]。

瑞香素是一种从长白瑞香中提取的香豆素类化合物。Singh等[23]研究发现，瑞香素可降低纤维肌痛小鼠脑组织中TNF-α、IL-1β的水平，提高抗氧化剂谷胱甘肽的活性，抑制炎症反应和氧化应激，从而改善小鼠纤维肌痛和抑郁症。

七叶亭是一种来源于柠檬、秦皮等植物的二羟基香豆素。Singh等[24]研究发现，七叶亭可降低纤维肌痛小鼠脑组织中促炎因子IL-1β、TNF-α水平，抑制氧化应激和神经炎症，升高脑组织中5-HT水平，从而减缓小鼠CDS疾病进程。

2.5 生物碱类化合物

黄藤素是一种广泛存在于大黄藤、细叶小檗等植物中的异喹啉类生物碱。研究表明，黄藤素可降低大鼠海马组织中P2X7受体表达，抑制ERK1/2蛋白磷酸化以及炎症因子TNF-α、IL-1β释放，从而改善小鼠糖尿病神经病理性疼痛和抑郁症[25]。

小檗碱又称黄连素，是从黄连、黄柏等植物中提取的天然喹啉类生物碱。徐芳等[26]研究发现，小檗碱能降低弗氏佐剂诱导的慢性炎性疼痛-抑郁共病小鼠脊髓中促炎因子IL-1β、IL-6、TNF-α和趋化因子CCL2的水平，抑制神经炎症，从而缓解模型小鼠慢性炎性疼痛并改善其抑郁样行为。

3 中药复方干预CDS的作用机制

中药复方是以中医基础理论为指导，对疾病辨证论治后按照组方原则选择适当的中药，加减化裁配伍而成。中药方剂通过调节机体气血、阴阳平衡和脏腑功能，达到“未病先防、已病早治、即病防变、瘥后防复”的目的。中药方剂包含多种有效组分，针对患者体质的多样性和CDS病机的复杂性，通过多层次、多通路、多靶点作用，发挥治疗作用。

乌头汤由川乌、麻黄、芍药、甘草、黄芪组成。Zhu等[27]研究发现，乌头汤能够抑制小鼠海马中小胶质细胞的激活和神经炎症，从而保护海马神经元；还能够通过调节GABA能神经元活性，缓解小鼠慢性疼痛和抑郁样行为。吴红艳等[28]研究表明，乌头汤可通过激活小鼠海马区BDNF/TrkB信号通路，缓解其神经性疼痛和抑郁症状。

柴胡桂枝汤由小柴胡汤和桂枝汤各半剂合方而成。临床研究发现，柴胡桂枝汤能够明显改善稳定型心绞痛伴焦虑抑郁患者的心绞痛症状和焦虑抑郁情绪，提高患者生存质量，其作用机制可能与降低患者血脂水平，抑制炎症因子IL-1β、IL-6、TNF-α表达有关[29－30]。

温阳解郁方为复方逍遥散和二仙汤的合方。左阳等[31]研究发现，温阳解郁方一方面可促进CDS小鼠杏仁核中糖皮质激素受体的表达，减少下丘脑-垂体-肾上腺轴的过度激活；另一方面可通过降低BDNF水平，抑制杏仁核神经元的可塑性和兴奋性，从而改善CDS小鼠痛觉敏化和抑郁样行为。

柴胡疏肝散是出自《景岳全书》的经典名方。许丽娥等[32]研究发现，柴胡疏肝散精简方（由柴胡、白芍、枳壳、香附组成）能降低CDS大鼠P2X7受体水平，抑制胱天蛋白酶1/IL-1β信号通路的激活，降低IL-6、TNF-α等促炎因子水平，减轻炎症反应，从而缓解CDS大鼠中枢敏化并改善其抑郁样行为。

Wang等[33]使用自拟清肝汤（由川芎、姜黄、红景天等组成）联合选择性5-HT再摄取抑制剂治疗带状疱疹神经痛伴抑郁症患者，结果发现，患者疼痛和抑郁症状明显改善，DA和5-HT水平升高，不良反应发生率降低。这提示自拟清肝汤可能通过升高DA、5-HT等单胺类神

经递质水平，与选择性5-HT再摄取抑制剂协同发挥抗抑郁和镇痛的作用。

通络益气方（由黄芪、瓜蒌、桃仁、丁香等组成）是临床上治疗神经性疼痛的常用方剂。侯俊青等[34]使用通络益气方联合椎管内阻滞治疗带状疱疹后神经痛与焦虑抑郁共病的患者。结果发现，与单独使用椎管内阻滞的患者相比，联合组患者疼痛和负面情绪减轻程度更加明显，血清中促炎因子IL-2、IL-6、TNF-α、γ-干扰素水平降低程度更显著。这提示通络益气方可能通过抑制炎症反应、增强免疫功能，发挥治疗神经性疼痛和负面情绪共病的作用。

4 针刺疗法干预CDS的作用机制

针刺疗法是中国传统医学的重要组成部分，其可通过刺激人体特定穴位发挥疏通经络、调和阴阳、扶正祛邪、调和气血的作用；且针刺疗法起效较为迅速，无明显副作用，价格相对低廉，能通过多通路、多靶点、多途径改善CDS疾病进程，是治疗CDS的主要非药物疗法之一。

Li等[35]研究发现，电针作用于CDS大鼠“百会”“印堂”穴位可通过增加内侧前额叶皮层中BDNF的表达，调节突触可塑性，从而缓解大鼠疼痛和抑郁症状。高佳佳等[36]研究发现，电针作用于神经性疼痛小鼠“悬钟”“阳陵泉”穴位可激活其腹外侧眶皮层中Glu能神经元，提高其疼痛阈值。另有研究发现，电针作用于神经性疼痛和抑郁共病大鼠“足三里”“阳陵泉”穴位可改善大鼠疼痛和抑郁症状，其作用机制可能与激活CREB/5-HT/BDNF信号通路、抑制星形胶质细胞活化、缓解神经炎症有关[37—38]。Liao等[39]研究发现，电针作用于CDS小鼠“足三里”穴位可抑制炎症因子表达，从而缓解小鼠神经炎症，改善CDS疾病进程。Li等[40]研究发现，电针作用于小鼠双侧“大肠俞”穴位能抑制小胶质细胞活化，下调内侧前额叶皮层中IL-1β的表达，从而减轻炎症性肠病小鼠内脏疼痛和抑郁样行为。Yang等[41]研究发现，电针作用于CDS大鼠“合谷”“太冲”穴位可以减轻其疼痛和抑郁样行为，具体作用机制可能与调节海马中5-HT、GABA和Glu水平，保护海马神经元结构，激活BDNF/TrkB/CREB信号通路有关。

5 结语

CDS严重危害患者的身心健康，同时亦给社会造成较大的经济负担。相关生物学机制研究表明，CDS发病可能与中枢神经系统中神经递质紊乱、BDNF失调、炎症因子释放以及神经胶质细胞活化密切关联。笔者发现，中药单体（黄酮类、酚类、萜类、香豆素类、生物碱类化合物）、中药复方（乌头汤、柴胡桂枝汤等）及针刺疗法（针刺“百会”“印堂”“合谷”“太冲”等穴位）可通过调节单胺类和氨基酸类神经递质水平，BDNF相关信号通路活性，TNF-α、IL-1β、NF-κB等炎症因子释放以及星形胶质细胞和小胶质细胞的活化，来改善CDS相关模型动物的疼痛敏化和抑郁样行为。但是就目前该领域的研究来看，大多数中医药治疗CDS的作用机制较为单一，后续应继续深入研究，寻找中医药治疗CDS的多种机制并探索其之间的相互作用关系。

参考文献

[1] 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.

[2] GILAM G，GROSS J J，WAGER T D，et al. What is the relationship between pain and emotion？ Bridging constructs and communities[J]. Neuron，2020，107(1)：17-21.

[3] 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.

[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] BJURSTRÖM M F，BLENNOW K，ZETTERBERG H，et al. Central nervous system monoaminergic activity in hip osteoarthritis patients with disabling pain：associations with pain severity and central sensitization[J]. Pain Rep，2022，7(1)：e988.

[6] YIN W W，MEI L S，SUN T T，et al. A central amygdala-ventrolateral periaqueductal gray matter pathway for pain in a mouse model of depression-like behavior[J]. Anesthesiology，2020，132(5)：1175-1196.

[7] ISHIKAWA K，YASUDA S，FUKUHARA K，et al. 4-Methylcatechol prevents derangements of brain-derived neurotrophic factor and TrkB-related signaling in anterior cingulate cortex in chronic pain with depression-like behavior[J]. Neuroreport，2014，25(4)：226-232.

[8] FANG X X，WANG H，SONG H L，et al. Neuroinflammation involved in diabetes-related pain and itch[J]. Front Pharmacol，2022，13：921612.

[9] MCLAUGHLIN A P，NIKKHESLAT N，HASTINGS C，et al. The influence of comorbid depression and overweight status on peripheral inflammation and cortisol levels[J]. Psychol Med，2022，52(14)：3289-3296.

[10] KORCZENIEWSKA O A，KOHLI D，KATZMANN

RIDER G, et al. Effects of melanocortin-4 receptor (MC4R) antagonist on neuropathic pain hypersensitivity in rats: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Oral Sci, 2021, 129(4): e12786.

[11] MOKHTARI T, LU M, EL-KENAWY A E M. Potential anxiolytic and antidepressant-like effects of luteolin in a chronic constriction injury rat model of neuropathic pain: role of oxidative stress, neurotrophins, and inflammatory factors[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 122: 110520.

[12] YANG R N, YANG J J, LI Z J, et al. Pinocembrin inhibits P2X4 receptor-mediated pyroptosis in hippocampus to alleviate the behaviors of chronic pain and depression comorbidity in rats[J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(12): 7119-7133.

[13] ZHAO J, LUO D, LIANG Z H, et al. Plant natural product puerarin ameliorates depressive behaviors and chronic pain in mice with spared nerve injury (SNI)[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(4): 2801-2812.

[14] GE H X, GUAN S, SHEN Y L, et al. Dihydromyricetin affects BDNF levels in the nervous system in rats with comorbid diabetic neuropathic pain and depression[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 14619.

[15] GUAN S, SHEN Y L, GE H X, et al. Dihydromyricetin alleviates diabetic neuropathic pain and depression comorbidity symptoms by inhibiting P2X7 receptor[J]. Front Psychiatry, 2019, 10: 770.

[16] WEN L Q, TANG L R, ZHANG M M, et al. Gallic acid alleviates visceral pain and depression via inhibition of P2X7 receptor[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 6159.

[17] YANG R N, SHI L R, SI H, et al. Gallic acid improves comorbid chronic pain and depression behaviors by inhibiting P2X7 receptor-mediated ferroptosis in the spinal cord of rats[J]. ACS Chem Neurosci, 2023, 14(4): 667-676.

[18] LIU X X, HOU Z X, HAN M M, et al. Salvianolic acid B alleviates comorbid pain in depression induced by chronic restraint stress through inhibiting GABAergic neuron excitation via an ERK-CREB-BDNF axis-dependent mechanism[J]. J Psychiatr Res, 2022, 151: 205-216.

[19] MALVESTIO R B, MEDEIROS P, NEGRINI-FERRARI S E, et al. Cannabidiol in the prelimbic cortex modulates the comorbid condition between the chronic neuropathic pain and depression-like behavior in rats: the role of medial prefrontal cortex 5-HT_{1A} and CB_1 receptors[J]. Brain Res Bull, 2021, 174: 323-338.

[20] HU X F, DONG Y L, JIN X H, et al. The novel and potent anti-depressive action of triptolide and its influences on hippocampal neuroinflammation in a rat model of depression comorbidity of chronic pain[J]. Brain Behav Immun, 2017, 64: 180-194.

[21] ZHU C Y, ZHU Y P, ZHANG G X, et al. The analgesic and antidepressant properties of dihydroartemisinin in the neuropathic pain mice: by the downregulation of HnRNPA1 in the spinal cord and hippocampus[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(2): e751.

[22] KAUR A, SINGH L, SINGH N, et al. Ameliorative effect of imperatorin in chemically induced fibromyalgia: role of NMDA/NFκB mediated downstream signaling[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 166: 56-69.

[23] SINGH L, KAUR A, SINGH A P, et al. Daphnetin, a natural coumarin averts reserpine-induced fibromyalgia in mice: modulation of MAO-A[J]. Exp Brain Res, 2021, 239(5): 1451-1463.

[24] SINGH L, KAUR A, GARG S, et al. Protective effect of esculetin, natural coumarin in mice model of fibromyalgia: targeting pro-inflammatory cytokines and MAO-A[J]. Neurochem Res, 2020, 45(10): 2364-2374.

[25] SHEN Y L, GUAN S, GE H X, et al. Effects of palmatine on rats with comorbidity of diabetic neuropathic pain and depression[J]. Brain Res Bull, 2018, 139: 56-66.

[26] 徐芳, 杨婧, 孟波, 等. 盐酸小檗碱改善慢性炎症痛和抑郁的作用研究[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1103-1108.
XU F, YANG J, MENG B, et al. The effect of berberine on ameliorating chronic inflammatory pain and depression [J]. Natl Med J China, 2018, 98(14): 1103-1108.

[27] ZHU C Y, XU Q H, MAO Z Y, et al. The Chinese medicine Wu-Tou decoction relieves neuropathic pain by inhibiting hippocampal microglia activation[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12292.

[28] 吴红艳, 师钰琪, 朱春燕, 等. 乌头汤调控海马BDNF/TrkB通路以缓解神经病理性疼痛的痛共情绪症状[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 24-30.
WU H Y, SHI Y Q, ZHU C Y, et al. Wutoutang modulation hippocampal BDNF/TrkB pathway to relieve pain-emotion co-curation[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(1): 24-30.

[29] 皇甫海全, 黄慧春, 于海睿, 等. 加味柴胡桂枝汤治疗气滞血瘀型冠心病稳定型心绞痛伴焦虑/抑郁的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(11): 1122-1128.
HUANGFU H Q, HUANG H C, YU H R, et al. Clinical study of modified Chaihu guizhi decoction in treating stable angina pectoris of coronary heart disease with

anxiety/depression of Qi stagnation and blood stasis type [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2023, 39(11): 1122-1128.

[30] 商晓明,廖蔚茜. 柴胡桂枝汤加减治疗稳定型心绞痛伴抑郁状态的疗效及对血清炎症因子和miR-126的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(12): 1458-1461, 1466.
SHANG X M, LIAO W Q. Efficacy of modified Chaihu guizhi decoction on stable angina pectoris with depression and its effects on serum inflammatory factors and miR-126 [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2023, 23(12): 1458-1461, 1466.

[31] 左阳,赵永烈,巩子汉,等. 温阳、解郁及温阳解郁方对母婴分离结合慢性神经疼痛应激小鼠疼痛敏感性及抑郁样行为的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 44-53.
ZUO Y, ZHAO Y L, GONG Z H, et al. Regulatory effect of Wenyang prescription, Jieyu prescription, and Wenyang jieyu prescription on pain sensitivity and depression-like behaviors in mice induced by maternal separation and chronic neuropathic pain[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(14): 44-53.

[32] 许丽娥,高雪松,王安娜,等. 柴胡疏肝散精简方对慢性疼痛抑郁共病大鼠中缝核P2X7受体、Caspase-1及IL-1β表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(7): 99-104.
XU L E, GAO X S, WANG A N, et al. Effects of simplified Chaihu shugan powder on expression of P2X7 receptor, Caspase-1 and IL-1β in raphe nucleus of rats with pain accompanied by depression[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2022, 29(7): 99-104.

[33] WANG Y N, SHI M M, ZHANG J M. Value of Chuanjin qinggan decoction in improving the depressive state of patients with herpes zoster combined with depression[J]. World J Psychiatry, 2023, 13(12): 1037-1045.

[34] 侯俊青,倪秀萍,李勇. 通络益气方联合椎管内阻滞对带状疱疹后遗神经痛中医证候、血清炎症因子、睡眠、负性情绪的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(5): 47-50.
HOU J Q, NI X P, LI Y. Effect of Tongluo yiqi formula combined with intraspinal nerve block on TCM symptoms, serum inflammatory factors, sleep and negative emotions in PHN patients[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(5): 47-50.

[35] 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.

[36] 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/OL]. 针刺研究, 2024[2024-04-15]. https://link.cnki.net/urlid/11.2274.R.20240219.1744.002.
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[J/OL]. Acupunct Res, 2024 [2024-04-15]. https://link.cnki.net/urlid/11.2274.R.20240219.1744.002.

[37] 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.

[38] CONG W J, PENG Y, MENG B J, 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.

[39] LIAO H Y, LIN Y W. Electroacupuncture attenuates chronic inflammatory pain and depression comorbidity through transient receptor potential V1 in the brain[J]. Am J Chin Med, 2021, 49(6): 1417-1435.

[40] LI Y Z, ZHANG H, YANG J W, et al. P2Y12 receptor as a new target for electroacupuncture relieving comorbidity of visceral pain and depression of inflammatory bowel disease[J]. Chin Med, 2021, 16(1): 139.

[41] 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.

（收稿日期：2024-04-04　修回日期：2024-08-15）
（编辑：唐晓莲）