

· 论 著 ·

3 种神经病理性疼痛大鼠模型的评价*

林 露^{1,2},陶国才^{2△},易 斌²

(1. 成都军区总医院麻醉科,四川 610083;2. 第三军医大学西南医院麻醉科,重庆 400038)

摘要:目的 比较慢性坐骨神经缩窄性损伤(CCI)、改良慢性坐骨神经缩窄性损伤(iCCI)和坐骨神经分支选择性损伤(SNI)模型的氧化应激水平和疼痛行为规律差异。方法 将体质量为 150~200 g 的 SD 大鼠 60 只随机分为 4 组(Sham 组、CCI 组、iCCI 组、SNI 组, $n=15$), Sham 组仅暴露坐骨神经, CCI 组、iCCI 组和 SNI 组分别于右后肢行手术操作, 制作疼痛模型。(1) 比较术前及术后 1~21 d 各组大鼠的机械和热缩足阈值差异。(2) 于术后 7、14、21 d 处死各组大鼠各 5 只, 检测脊髓 L₄₋₆ 节段损伤侧超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平。结果 (1) Sham 组术前及术后机械和热缩足阈值差异无统计学意义($P>0.05$)。CCI 组和 iCCI 组在术后第 7 天即出现明显的热和机械痛阈降低, 并在术后第 14 天到达低谷($P<0.01$)。iCCI 组比 CCI 组痛阈下降更加显著($P<0.05$)。SNI 组疼痛模型仅对机械刺激敏感而对热刺激不敏感。(2) 术后 7、14、21 d 发现 3 种模型脊髓损伤侧 SOD 水平明显下调, MDA 表达显著上调, 各指标变化幅度由高至低依次为 iCCI 组、CCI 组、SNI 组、Sham 组。结论 3 种神经病理性疼痛模型的疼痛规律和 SOD、MDA 水平各不相同, 提示不同的外周神经损伤方式导致疼痛发生和氧化应激调节的机制可能存在差异。

关键词:疼痛;模型;动物;丙二醛;超氧化物歧化酶;外周神经损伤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.01.002

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)01-0003-04

Difference of the characteristics of pain proceeding and the level of oxidative stress between the three neuropathic pain models*

Lin Lu^{1,2}, Tao Guocai^{2△}, Yi Bin²

(2. Department of Anesthesia, General Hospital, Chengdu Military Area Command, Sichuan 610083, China;

2. Department of Anesthesia, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** The models of peripheral spinal nerve injury can be classified as spared nerve injury model(SNI), chronic constriction injury of the sciatic nerve model(CCI), and improved chronic constriction injury of the sciatic nerve model(iCCI). To compare the principle and characteristic of pain proceeding as well as the level of oxidative stress after peripheral spinal nerve injury between the three models. **Methods** Sixty female SD rats (weighted from 150 to 200 g) were randomized into four groups (group Sham, group CCI, group iCCI, group SNI, $n=15$). The sciatic nerve of the right hind leg was exposed without any injury in group Sham, but operated according to the methods described following in group CCI, group iCCI and group SNI. Then appraising the degree of neuropathic pain by the scores of 50% paw withdraw thresholds and radiant heat stimulation before the surgery and 1, 3, 7, 14, 17, 21 days later. The activities of SOD and content of MDA were measured respectively in the lumbosacral spinal cord 7, 14, 21 days later after surgery. **Results** (1) During experiments, any sign of mechanical or heat allodynia did not occur in group Sham. But the surgical procedure in group CCI and iCCI produced an apparent and stable hyperalgesia to noxious heat and mechanical stimulation since the 7th day after operation, and reached the lowest peak on the 14th day bothly. The degression of pain threshold was more responsive in group iCCI than group CCI after the 7th day of the surgery. The group SNI showed insensitive to heat stimulation but more sensitive to the mechanical stimulation than group CCI and iCCI. (2) There was a significant difference of the oxidative stress between the three models ($P<0.05$). The activity of SOD dropped while the content of MDA raised in all the surgery group but group Sham. The change amplitude was group iCCI>CCI>SNI. **Conclusion** The principles of pain proceeding and level of MDA, SOD are different between the three models. This suggests that different peripheral spinal nerve injuries may have different influence in the mechanism of neuropathic pain and oxidative stress.

Key words: pain; models, animal; malondialdehyde; superoxide dismutase; peripheral spinal nerve injury

神经病理性疼痛(neuropathic pain, NPP)是各种原因所致以广泛的神经元去极化和钙超载为基础的顽固、持久性疼痛,其发生机制涉及多种炎症因子和氧自由基(oxygen free radical, OFR)对细胞的兴奋性损伤^[1-2]。建立可靠稳定的 NPP 模型,有助于模拟临床上各种神经性疼痛的特征和病程,为研究 NPP 的致病机制和治疗提供参考。目前科研中最常用的 NPP 动物模型有经典的慢性坐骨神经缩窄性损伤(chronic constriction injury of the sciatic nerve, CCI)模型、脊神经选择性结扎

(spinal nerve ligation, SNL)模型、坐骨神经分支选择性损伤(spared nerve injury, SNI)模型等。本实验拟对 CCI 模型稍作改良,并与 CCI 及 SNI 模型作比较,阐明其疼痛行为学和氧化应激水平差异。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 4-0 丝线(上海浦东金环医疗), BME-410A 热刺激仪(中国医学科学院生物医学工程研究所), Electronic Von Frey 刺激仪(IITC Inc, 美国), BCA 蛋白浓度测定试剂盒

(碧云天 P0010S, 南京), 丙二醛(MDA)和总超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性检测(NBT 法)试剂盒(碧云天 S0131、S0107, 南京)等。

1.2 实验动物 雄性 SD 大鼠 60 只, 8 周龄, 体质量 180~220 g。自由进食进水, 室温 21~24 °C, 湿度 55% 左右, 12 h 光照和 12 h 黑暗周期。适应环境 1 周后进行实验。

1.3 动物分组和模型制作 将 60 只 SD 大鼠用随机数字表法分为 4 组($n=15$): CCI 组、SNI 组、iCCI 组和 Sham 组。腹腔注射 4% 的水合氯醛(400 mg/kg)麻醉后, 俯卧位固定, 于右侧大腿外侧中下 1/3 处平行股骨处分离肌肉皮肤, 充分暴露坐骨神经及其 3 个末端分支: 腓肠神经、腓总神经和胫神经。SNI 组按 Decosterd 和 Woolf^[3]的方法制作模型, 用 4-0 丝线结扎腓总神经和胫神经, 于结扎的远侧端切断, 保留大约 2~4 mm 的神经残端, 腓肠神经保留完整。CCI 组参照 Bennett 和 Xie^[4]于 1988 年创立的方法, 在坐骨神经干近分叉处 5 mm, 用 4-0 丝线做 4 道结扎, 间距约 1~2 mm, 以神经微下陷、肢体不抽搐为准。iCCI 组在坐骨神经结扎前, 用 0.4 cm×1 cm 的多孔胶片包裹结扎部位的神经, 余操作同 CCI 组。所有动物缝合肌肉皮肤后肌注青霉素 4~5 万 U 以预防感染, 置烤灯下取暖, 待复苏后, 送动物房单笼喂养。

1.4 检测项目

1.4.1 疼痛行为学检测 于术前和术后 1、3、7、10、14、17、21 d 测定各组动物热和机械缩足痛阈, 观察大鼠自发疼痛行为。

1.4.1.1 自发性痛行为学检测 按照 Kawakami 等^[5]的方法进行评估。0 分: 正常运动行为, 无后爪畸形; 1 分: 正常运动行为, 但明显有后爪畸形; 2 分: 轻度运动行为异常, 有垂足现象; 3 分: 严重运动行为异常, 术后爪瘫痪。

1.4.1.2 机械性异常疼痛检测 参照 Chaplan 等^[6]和 Dixon^[7]的方法测定, 待大鼠安静后, 用 Von Frey 纤维丝刺激左后爪趾的外侧面(腓肠神经区域)和内侧面(隐神经区域)。按不同压力从小到大垂直刺激, 每次逐渐加压使纤维丝成 S 形并保持 6~8 s, 观察大鼠在刺激时间内缩足为阳性反应, 每次间隔 5 s, 连续 10 次, 诱发 4~6 次缩足反应作为 50% 反应率, 其压力值即为阈值。

1.4.1.3 热痛敏测定 用 BME-410A 热刺激仪测大鼠热缩足潜伏期(paw withdrawal thermal latency, PWTL)。按 Hargreaves 等^[8]的方法, 用热辐射仪光斑垂直照射大鼠后足第 2、3 趾间皮肤, 每次照射时间小于或等于 30 s, 每肢照射 3 次, 光斑直径小于或等于 0.8 cm, 间隔 5 min, 记录 3 次照射至大鼠缩足的时间, 其平均值为 PWTL。

1.4.2 生化指标检测 于术后 7、14、21 d 腹腔注射 4% 水合氯醛(400 mg/kg)后处死各手术组大鼠各 5 只, 冰面上迅速摘取大鼠脊髓 L₄₋₆ 节段损伤侧, 用生理盐水冲洗, 去除表面鞘膜血管后称质量, 加入 9 倍质量的 4 °C 生理盐水制备匀浆, 12 000 r/min 冰冻离心 10 min, 取上清液, 用 BCA 法测定蛋白浓度后, 氮蓝四唑(NBT)显色法检测上清液中 SOD 水平, 硫代巴比妥酸反应检测 MDA 水平, 具体方法严格参照试剂盒说明书操作。

1.5 统计学处理 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS11.0 统计软件进行数据处理, 组间采用完全随机设计单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 自发疼痛行为评分 术后 12 h 可见各手术组动物均见伤肢蜷曲、缩回、不能着地。术后 1 d, 除有 4 只 CCI 组大鼠的疼痛评分为 1 分外其余大鼠均为 2 分。术后 3 d 所有大鼠活动评级均达到 2 分, 并出现明显跛行、患足屈曲、外翻、拖行等异常行为。轻微刺激患侧, 大鼠长时间舔足, 不停甩足, 摆尾, 大部分大鼠可在无任何刺激的情况下发生自发性的缩足反射。除 CCI 组有 3 只大鼠出现自残现象, 各组大鼠体质量均正常增长, 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 机械痛敏 机械性疼痛各模型组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。SNI 大鼠的机械痛敏出现最早(术后 1 d), 且下降幅度最大, 术后 14 d 达到为最低点, 并持续时间可保持 3 周以上; 而 CCI 组和 iCCI 组在术后 3 d 才出现机械缩足阈值下降, 并分别在术后 14 d 达到最低点, 在第 21 天略有恢复, 但其均数与术前和术后 1 d 比较, 机械痛阈仍有明显下降($P < 0.05$)。3 种疼痛模型机械痛敏下降幅度比较, iCCI 组和 SNI 组较 CCI 组大鼠机械痛阈下降明显, 且维持时间长($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 4 组大鼠术后机械缩足阈值($\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后						
		1 d	3 d	7 d	10 d	14 d	17 d	21 d
Sham 组	20.800±2.900	19.689±3.315	19.372±4.021	20.040±3.283	23.920±1.478	21.420±2.132	23.094±3.338	24.011±2.788
CCI 组	20.800±2.900	21.220±2.562	12.733±1.927 ^a	8.980±1.570 ^a	7.980±1.670 ^a	7.540±2.098 ^a	8.034±1.674 ^a	9.226±2.020 ^a
iCCI 组	18.420±2.132	17.466±3.086	9.083±1.563 ^{ac}	5.620±1.133 ^{ac}	5.220±1.234 ^a	2.580±0.849 ^{ac}	6.001±0.779 ^{ac}	6.141±1.203 ^{ac}
SNI 组	23.380±1.478	9.180±2.156 ^{ab}	4.203±0.983 ^{ab}	2.084±0.366 ^{ab}	1.528±0.421 ^{ab}	0.602±0.163 ^{ab}	1.448±0.203 ^{ab}	1.684±0.345 ^{ab}

^a: $P < 0.01$, 与 Sham 组比较; ^b: $P < 0.01$, 与 iCCI、CCI 组比较; ^c: $P < 0.05$, 与 CCI 组比较。

表 2 4 组大鼠术后热刺激缩足阈值($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	术前	术后						
		1 d	3 d	7 d	10 d	14 d	17 d	21 d
Sham 组	25.592±2.958	23.498±3.150	22.938±4.372	27.122±3.247	26.402±2.282	25.078±1.725	25.223±2.448	23.903±3.018
CCI 组	25.122±1.911	22.568±2.816	16.024±2.100 ^a	14.490±0.856 ^a	16.858±0.689 ^a	7.986±1.130 ^a	14.098±3.033 ^a	15.470±2.388 ^a
iCCI 组	27.170±1.744	20.088±1.743	13.430±1.983 ^{ac}	9.688±1.158 ^{ac}	6.808±0.610 ^{ac}	4.320±0.449 ^{ac}	5.390±1.002	8.338±1.344
SNI 组	26.024±1.793	25.440±2.363	23.009±2.348 ^b	26.023±1.447 ^b	26.798±0.947 ^b	23.266±1.406 ^b	22.980±2.770 ^b	24.039±2.803 ^b

^a: $P < 0.01$, 与 Sham 组比较; ^b: $P < 0.01$, 与 iCCI、CCI 组比较; ^c: $P < 0.05$, 与 CCI 组比较。

2.3 热痛敏 与 Sham 组比较, SNI 组大鼠仅部分出现伤肢缩足时间延长, 而术前及术后热缩足阈值并无改变 ($P > 0.05$); CCI 组和 iCCI 组对热刺激敏感, 均在术后 3 d 即出现热痛过敏, 高峰期于术后 7~14 d, 第 7 天为热痛阈骤降转折点, 第 14 天为阈值最低点, 各时间点间痛阈变化差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。从痛阈变化趋势上看, iCCI 组较 CCI 组大鼠热痛敏更敏感, 痛阈下降幅度更大, 疼痛高峰期阈值更低, 术后 7~21 d, iCCI 组和 CCI 组间的热痛阈变化差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.4 SOD、MDA 水平 术后 1~21 d 3 种疼痛模型大鼠脊髓匀浆中 SOD 水平下调而 MDA 合成增多, iCCI 组与其余各组相比, 变化最明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 术后各组大鼠 SOD、MDA 水平 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

分组	时间	SOD(U/mgprot)	MDA(nmol/mgprot)
Sham 组	7 d	159.69±22.09	1.64±0.12
	14 d	164.65±16.34	1.78±0.33
	21 d	168.35±13.44	1.48±0.24
CCI 组	7 d	112.64±8.17 ^{ac}	5.73±0.64 ^{ac}
	14 d	104.44±10.74 ^{ac}	7.48±0.89 ^{ac}
	21 d	129.78±12.31	6.57±0.67
iCCI 组	7 d	95.53±7.46 ^{ab}	8.13±0.92 ^{ab}
	14 d	87.64±12.23 ^{ab}	10.57±0.84 ^{ab}
	21 d	102.37±9.49 ^{ab}	9.25±0.78 ^{ab}
SNI 组	7 d	137.50±10.87 ^a	4.32±0.46 ^a
	14 d	126.09±16.83 ^a	6.02±0.52 ^a
	21 d	133.51±8.73 ^a	5.96±0.74 ^a

^a: $P < 0.01$, 与 Sham 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 SNI、CCI 组比较; ^c: $P < 0.05$, 与 SNI 组比较。

3 讨论

外周神经损伤后导致 NPP 的机制复杂多样, 氧化应激水平增高是重要的致病因素。大量前期研究认为 NPP 时过量合成释放的大量活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 可以作为重要的第二信使, 氧化细胞膜脂多糖 (LPS), 损伤线粒体, 诱发炎症因子“瀑布样”释放和促进细胞凋亡, 是一种对多种疼痛相关蛋白功能和结构有调节作用的重要致痛物质^[9-10]。脊髓背角是痛觉产生和传递的初级中枢, 其神经元被 NPP 过程中产生的 ROS 过度激活, 是产生痛觉过敏 (hyperalgesia) 和异常疼痛 (allodynia) 的病理基础^[11-12]。但是不同的外周神经损伤方式是否对动物脊髓的氧化应激强度及疼痛规律产生不同影响, 国内尚少见研究报道。

本实验选用 MDA 和 SOD 活性评价疼痛模型氧化应激水平, 发现 3 种不同的疼痛模型之间氧化应激水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其变化幅度由高至低依次为 iCCI、CCI、SNI、Sham, 说明不同的手术方式导致的氧化应激强度并不相同。而对比疼痛行为学检测结果, 发现 iCCI 组大鼠的机械和热痛敏均显著增强, 改变幅度是各手术组中最明显的, 其 SOD 水平下降程度和 MDA 表达上升幅度也在 3 种疼痛模型中最显著。CCI 组虽然也兼具热和机械疼痛阈值下降, 但痛阈下降幅度不及 iCCI 组, 氧化应激水平改变也略小于 iCCI 组 ($P < 0.05$)。SNI 组在 3 组大鼠模型中机械痛敏出现最早 (术后 12 h), 下降最明显, 且持续时间最长, 但它对热刺激无明显反应, 氧化应激

改变幅度在各手术组中最小。3 种外周脊神经损伤模型的疼痛规律和氧化应激水平差异提示各种模型疼痛发生机制是不同的, 其原因可能为: (1) CCI 模型和 iCCI 模型虽均具有炎症性疼痛和神经性疼痛的病理特点, 但由于结扎力度和大鼠鞘膜水肿坏死程度的个体差异, CCI 大鼠常常出现肢端自噬现象, 自残率高, 可能影响对实验对象的全程观察和实验结果的可重复性。本实验采用无菌多孔胶皮包裹坐骨神经干再行结扎的方法对传统的 CCI 模型稍作改良, 不仅明显减少了动物的自残, 也使结扎线对神经干的压迫力度均匀一致, 避免了急性期神经鞘膜水肿后丝线对神经干的急性切割, 保证了坐骨神经的鞘膜血运营养和对患侧肌肉、皮肤的正常支配^[13-14]。无菌胶皮的包裹亦加重了异物对神经的刺激, 使 iCCI 大鼠无菌炎症反应加剧, 氧化应激增强, 从而产生比 CCI 组大鼠更剧烈和持久的疼痛表现。(2) iCCI 模型和 SNI 模型的疼痛特征和氧化应激差异, 其产生的原因可能与损伤神经的方式和多少有关。SNI 大鼠选择性地切断并结扎了腓总神经和胫神经, 但保留了完整的腓肠神经的支配营养分泌功能, 在一定程度上可以代偿损伤区的神经营养支配; 而 iCCI 大鼠是通过结扎线挤压坐骨神经主干和异物刺激导致无菌炎症产生疼痛, 保留了坐骨神经大部分传导痛觉的 C 纤维和 A δ 纤维成分, 但直径较粗的有鞘纤维可能在术后 4 周内完全脱髓鞘, 导致神经生长因子 (NGF)、脑源性神经营养因子 (BDNF) 等神经营养因子运输障碍并活化小胶质细胞和星型胶质细胞, 促进 ROS 的产生释放^[15-16]。NGF、BDNF 等神经因子对神经元上的多种离子通道有直接调节作用, 分泌减少或缺失可以导致诸如钙激活钾通道, TTX-S 钠通道等的表达和功能异常, 直接影响细胞的动作电位阈值, 改变细胞兴奋性, 增强疼痛反应和氧化应激水平^[17-19]。SNI 大鼠独特的热和机械痛敏分离现象和氧化应激水平的相对抑制提示了未损伤区域神经元产生旁分泌信号指示损伤区细胞, 改变其兴奋性或神经分泌, 或是对损伤区代偿性支配的可能^[20], 是 SNI 模型在疼痛发生机制上有别于 CCI 模型、iCCI 模型的差异所在。

综上所述, 本研究发现 iCCI、CCI、SNI 3 种 NPP 模型的疼痛规律和氧化应激强度各不相同, 说明不同的外周脊神经损伤方式对模型的疼痛行为学规律、特征及氧化应激水平产生的影响是不同的, 这可能是不同的疼痛模型疼痛发生、调节机制存在差异的原因之一。

参考文献:

- [1] Jarvis MF, Boyce-Rustay JM. Neuropathic pain: models and mechanisms [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15 (15): 1711-1716.
- [2] 何永利, 蔡志友, 晏勇. 急性自发性脑出血氧化应激与 IL-1 β 、IFN- γ 血清水平的相关性临床研究 [J]. *重庆医学*, 2008, 37(24): 43-46.
- [3] Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain [J]. *Pain*, 2000, 87 (2): 149-158.
- [4] Bennett GJ, Xie YK. A Peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man [J]. *Pain*, 1988, 33: 87-107.
- [5] Kawakami M, Weinstein JN, Spratt KF, et al. Experimental lumbar radiculopathy. Immunohistochemical and quantitative demonstrations of pain induced by lumbar nerve

- root irritation of the rat[J]. *Spine*, 1994, 19(16): 1780-1794.
- [6] Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw[J]. *Neurosci Methods*, 1994, 53(1): 55-63.
- [7] Dixon WJ. Efficient analysis of experimental observation[J]. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1980, 20: 441-462.
- [8] Hargreaves K, Dubner R, Brown F, et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia[J]. *Pain*, 1988, 32(1): 77-88.
- [9] Forman HJ, Fukuto JM, Miller T, et al. The chemistry of cell signaling by reactive oxygen and nitrogen species and 4-hydroxynonenal[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 477(2): 183-195.
- [10] Varija D, Kumar KP, Reddy KP, et al. Prolonged constriction of sciatic nerve affecting oxidative stressors and antioxidant enzymes in rat[J]. *Indian J Med Res*, 2009, 129(5): 587.
- [11] Guedes RP, Araujo AS, Janner D, et al. Increase in reactive oxygen species and activation of Akt signaling pathway in neuropathic[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28(8): 1049-1056.
- [12] Kwak KH, Han CG, Lee SH, et al. Reactive oxygen species in rats with chronic post-ischemia pain[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(5): 648-656.
- [13] Capitanio D, Vasso M, Fania C, et al. Comparative proteomic profile of rat sciatic nerve and gastrocnemius muscle tissues in ageing by 2-D DIGE[J]. *Glia*, 2009, 9(7): 2004-2020.
- [14] Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. Chronic neuropathic pain; mechanisms, drug targets and measurement[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2007, 21(2): 129-136.
- [15] Cirillo G, Cavaliere C, Bianco MR, et al. Intrathecal NGF administration reduces reactive astrogliosis and changes neurotrophin receptors expression pattern in a rat model of neuropathic pain[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 477(2): 183-195.
- [16] Siniscalco D, Fuccio C, Giordano C, et al. Role of reactive oxygen species and spinal cord apoptotic genes in the development of neuropathic pain[J]. *Pharmacol Res*, 2007, 55(2): 158-166.
- [17] Kramar EA, Lin B, Lin CY, et al. A novel mechanism for the facilitation of the taurine-induced long-term potentiation by brain-derived neurotrophic factor[J]. *J Neurosci*, 2004, 24: 5151-5161.
- [18] Boettger MK, Till S, Chen MX, et al. Calcium-activated potassium channel SK1- and IK1-like immunoreactivity in injured human sensory neurones and its regulation by neurotrophic factors[J]. *Brain*, 2002, 125(2): 252-263.
- [19] 刘甬民, 姚尚龙, 宋文阁, 等. 不同神经病理性疼痛模型下钠通道 α_{III} mRNA 表达的改变[J]. *临床麻醉学*, 2005, 21(5): 344-346.
- [20] Vanelderden P, Rouwette T, Kozicz T, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor in different animal models of neuropathic pain[J]. *Eur J Pain*, 2010, 14(5): e1-9.

(收稿日期: 2010-01-20 修回日期: 2010-05-10)

(上接第 2 页)

参考文献:

- [1] 张元, 曹邦清, 曾宏, 等. 胆囊切除术后非损伤性黄疸的原因及处理[J]. *临床外科杂志*, 2003, 11(4): 262-263.
- [2] 曹盛世. 胆石病导致肝脏损害的处理[J]. *实用临床医学*, 2002, 3(5): 35-36.
- [3] 陆融, 崔乃强, 梅建勋. 急性重症胆管炎模型大鼠肝脏细胞凋亡和坏死的比较研究[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2000, 6(3): 155-157.
- [4] 寇丽, 薛承锐, 齐清会, 等. 大鼠急性不全梗阻性胆管炎模型的建立[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2005, 11(2): 138-140.
- [5] 余丽梅, 邓江, 孙安盛, 等. 胃乐散对实验性胃溃疡的作用[J]. *遵义医学院学报*, 2001, 24(5): 388-390.
- [6] 罗勇, 文国容, 余丽梅, 等. 胃乐散对小鼠肠运动功能影响的实验研究[J]. *贵州医药*, 2004, 28(2): 120-121.
- [7] 袁涛, 刘宏鸣, 赖晓东, 等. TNF- α 在急性胆管炎大鼠血浆和胆汁中的变化[J]. *重庆医学*, 2009, 38(20): 2601-2602.
- [8] 钟大昌, 冉瑞图. 关于急性梗阻性化脓性胆管炎的几个问题[J]. *普外临床*, 1986, 1: 214.
- [9] 黄鹤光, 殷凤峙, 石铮. 重症急性胆管炎伴肝肾功能不全时的肝肾病理改变[J]. *中华实验外科杂志*, 1996, 13(5): 298-299.
- [10] 王志伟, 吴印爱, 刘献棠, 等. 丹参对急性梗阻性化脓性胆管炎患者术后肝功能的影响[J]. 2003, 31(4): 88, 90.
- [11] 赵承梅, 刘档梁, 宋博毅, 等. 中药清解灵对肝脏保护作用的实验研究[J]. *天津中医学院学报*, 2002, 21(1): 30-31.
- [12] 陈兆年, 梁大伟. 中西医结合治疗结石性急性重症胆管炎[J]. *重庆医学*, 2006, 35(3): 75.
- [13] 赵爱. 苍术的药理作用研究[J]. *光明中医*, 2009, 24(1): 181-182.
- [14] 郭金鹏, 孙如宝, 史云, 等. 苍术挥发油提取物制剂杀菌效果的观察[J]. *中国消毒学杂志*, 2009, 26(2): 151-153.
- [15] 韩珍, 贺弋. 白芍总苷的药理作用及其毒性研究进展[J]. *宁夏医学院学报*, 2008, 30(4): 538-541.

(收稿日期: 2010-02-10 修回日期: 2010-05-15)