

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.20.005

# 纳布啡鞘内注射对糖尿病神经痛模型大鼠行为能力及背根神经节 TRPV1 表达的影响\*

白静 张银福<sup>△</sup> 冯瑶 魏驿欢 同鑫

(西安交通大学第一附属医院麻醉科 陕西 西安 710089)

**摘要 目的:**探讨纳布啡鞘内注射对糖尿病神经痛(diabetic neuropathic pain, DNP)模型大鼠行为能力及背根神经节瞬时受体电位 V1(transient receptor potential V1, TRPV1)表达的影响。**方法:**将糖尿病神经痛模型大鼠(n=48)随机平方为三组 - 模型组、纳布啡 1 组与纳布啡 2 组,每组 16 只。纳布啡 1 组与纳布啡 2 组分别给予纳布啡鞘内注射 0.5 μg/10 μL 与 1.0 μg/10 μL,模型组给予注射等剂量的 0.9%氯化钠溶液,每天 1 次。分别于治疗第 7 d、第 14 d,采用血糖仪测定与记录空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)水平并进行机械痛阈检测;治疗第 14 d、第 28 d,采用酶联免疫法检测血清 IL-6 与 TNF-α 含量,采用免疫印迹法检测背根神经节 TRPV1 蛋白的相对表达。**结果:**模型组、纳布啡 1 组与纳布啡 2 组治疗第 7 d、第 14 d 的空腹血糖水平都高于 20.00 mmol/L,组内与组间对比差异不具有统计学意义( $P>0.05$ )。纳布啡 1 组与纳布啡 2 组治疗第 7 d、第 14 d 的机械痛阈高于模型组( $P<0.05$ ),也高于治疗前( $P<0.05$ ),纳布啡 2 组与纳布啡 1 组差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。纳布啡 1 组与纳布啡 2 组治疗第 14 d、第 28 d 的血清白细胞介素(Interleukin, IL)-6 与肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)-α 含量明显低于模型组( $P<0.05$ ),纳布啡 2 组明显低于纳布啡 1 组( $P<0.05$ )。纳布啡 1 组与纳布啡 2 组治疗第 14 d、第 28 d 的背根神经节 TRPV1 相对表达水平明显低于模型组( $P<0.05$ ),纳布啡 2 组明显低于纳布啡 1 组( $P<0.05$ )。**结论:**纳布啡鞘内注射在糖尿病神经痛模型大鼠的应用能改善行为能力,抑制背根神经节 TRPV1 的表达,还可抑制血清 IL-6 与 TNF-α 的释放,从而发挥镇痛治疗效用。

**关键词:**纳布啡;鞘内注射;糖尿病神经痛;大鼠;背根神经节;瞬时受体电位 V1

**中图分类号:**R-33;R587.2;R614 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)20-3823-05

## Effects of Intrathecal Injection of Nalbuphine on Behavioral Ability and Expression of TRPV1 in Dorsal Root Ganglia in Diabetic Neuralgia Model Rats\*

BAI Jing, ZHANG Yin-fu<sup>△</sup>, FENG Yao, WEI Yi-huan, TONG Xin

(Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710089, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effects of intrathecal injection of nalbuphine on the behavioral ability and the expression of transient receptor potential V1 (TRPV1) in the dorsal root ganglion of diabetic neuralgia model rats. **Methods:** The diabetic neuralgia model rats (n=48) were randomly divided into three groups - model group, nalbuphine group 1 and nalbuphine group 2, with 16 rats in each groups. The nalbuphine group 1 and the nalbuphine group 2 were given intrathecal injection of 0.5 μg/10 μL and 1.0 μg/10 μL of nalbuphine respectively, and the model group were given an equal dose of 0.9% sodium chloride solution, once a day, On the 7th and 14th days of treatment, the fasting blood glucose (FBG) level was measured and recorded with a blood glucose meter, and the mechanical pain threshold was detected; On the 14th and 28th days of treatment, the serum levels of IL-6 and TNF-α were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the relative expression of TRPV1 protein in the dorsal root ganglia was detected by western blotting. **Results:** The fasting blood glucose levels of the model group, nalbuphine group 1 and nalbuphine group 2 were all higher than 20.00 mmol/L on the 7th and 14th days of treatment, and the differences between the groups were not statistically significant( $P>0.05$ ). The mechanical pain threshold of nalbuphine group 1 and nalbuphine group 2 on the 7th and 14th days of treatment were higher than that of the model group ( $P<0.05$ ), and were also higher than that before treatment ( $P<0.05$ ). The difference between the nalbuphine 2 group and the nalbuphine 1 group was statistically significant( $P<0.05$ ). The levels of serum interleukin (IL)-6 and tumor necrosis factor (TNF)-α in the nalbuphine 1 group and the nalbuphine 2 group on the 14th and 28th days of treatment were significantly lower than those in the model group ( $P<0.05$ ), the nalbuphine 2 group were significantly lower than the nalbuphine 1 group ( $P<0.05$ ). The relative expression levels of TRPV1 in the dorsal root ganglia of the nalbuphine group 1 and nalbuphine group 2 on the 14th and 28th days of treatment were significantly lower than those in the model group ( $P<0.05$ ), and the nalbuphine group 2 were significantly lower than the nalbuphine group 1 ( $P<0.05$ ).

\* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(2017JQ8027)

作者简介:白静(1985-),女,本科,主治医师,研究方向:手术麻醉相关工作,电话:13319239072, E-mail: baijing8512@163.com

△ 通讯作者:张银福(1983-),男,本科,主治医师,研究方向:麻醉相关,电话:13474001003, E-mail: zyf08112022@163.com

(收稿日期:2022-03-06 接受日期:2022-03-31)

**Conclusion:** The application of intrathecal injection of nalbuphine in diabetic neuralgia model rats can improve behavioral ability, inhibit the expression of TRPV1 in the dorsal root ganglion, and also inhibit the release of serum IL-6 and TNF- $\alpha$ , thereby exerting analgesic treatment. utility.

**Key words:** Nalbuphine; Intrathecal injection; Diabetic neuralgia; Rats; Dorsal root ganglia; Transient receptor potential V1

**Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R587.2; R614 **Document code:** A

**Article ID:**1673-6273(2022)20-3823-05

## 前言

DNP 是糖尿病患者最为常见的并发症,是以疼痛、感觉障碍、感觉丧失为特征<sup>[1]</sup>。糖尿病神经痛的病理生理学特点是痛觉高反应性,主要表现为痛觉过敏、自发性疼痛、异常痛敏等。现代研究表明神经传导以及运动功能的有效实现依赖神经血流供应,当糖尿病患者的血脂沉积在血管壁后可影响外周神经血供,导致管腔狭窄,从而影响神经功能<sup>[2-3]</sup>。不过糖尿病神经痛的发病机制未完全明确,有研究表明其与神经递质改变、代谢、细胞信号通路异常等因素有关,严重影响患者生活质量,糖尿病神经痛在治疗上也存在一定的不足,也是当前麻醉镇痛领域中比较热点的研究问题<sup>[4,5]</sup>。纳布啡为一种麻醉用药,能够有效缓解热痛过敏反应,还可减轻坐骨神经压迫性损伤引起的神经痛敏化反应,抑制脊髓小胶质细胞的活化,能有效控制糖尿病神经痛<sup>[6,7]</sup>。现代研究表明在糖尿病神经痛实验动物模型中,多种蛋白质在背根神经节中呈现高表达状况<sup>[8]</sup>。TRPV1 属于四聚体形式的离子通道,在体内可被多种刺激物激活,其也为一种非特异性传输阳离子,与炎症因子与疼痛状况的变化存在密切相关性<sup>[9,10]</sup>。本文具体探讨与分析了纳布啡鞘内注射对糖尿病神经痛模型大鼠行为能力及背根神经节 TRPV1 表达的影响,以明确纳布啡的应用价值与机制。现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

6 周龄清洁级健康雄性 SD 大鼠购自西安交通大学,使用许可证号:SYXK(陕)2018-001,体重  $180 \pm 20$  g。饲养条件:标准颗粒饲料,自由饮食与饮水,昼夜明暗周期 12 h/12 h,温度维持在  $22.0^{\circ}\text{C}$ - $26.0^{\circ}\text{C}$ ,湿度恒定。所有动物实验操作均严格遵守实验动物伦理管理条例。链脲佐菌素购自美国 sigma 公司,Western blot 相关试剂(抗 TRPV1 抗体、二抗)购自美国 Bio-rad 公司,蛋白定量试剂盒购自碧云天公司,纳布啡购自扬子江药业集团江苏紫龙药业有限公司(国药准字 H20213459),血糖仪购自罗氏公司,足底热辐射测痛仪购自意大利 UGO 公司。

### 1.2 糖尿病神经痛模型大鼠的建立

所有大鼠适应性喂养 1 周后,禁食 12 h,予以腹腔注射  $35 \text{ mg/kg}$  链脲佐菌素。腹腔注射 3 d 后开始用血糖分析仪测定大鼠尾静脉血糖,空腹血糖  $>16.7 \text{ mmol/L}$  且稳定 2 周的大鼠判定为糖尿病神经痛模型建立成功。

### 1.3 大鼠分组与治疗

将造模成功的大鼠( $n=48$ )随机平方为三组 - 模型组、纳布啡 1 组与纳布啡 2 组,每组 16 只。纳布啡 1 组与纳布啡 2 组分别给予纳布啡鞘内注射  $0.5 \mu\text{g}/10 \mu\text{L}$  与  $1.0 \mu\text{g}/10 \mu\text{L}$ ,每天 1 次;模型组给予注射等剂量的 0.9%氯化钠溶液,每天 1 次。

### 1.4 观察指标

(1)所有大鼠( $n=16$ )在治疗前、治疗第 7 d、第 14 d 剪尾尖用尾静脉采血,用血糖仪测定与记录 FBG 水平。(2)在上述时间前进行机械痛阈检测,将所有大鼠( $n=16$ )放到高为 20 cm 的金属网上,将刺激器放置在大鼠足爪下面,提供设定的压力对大鼠足底不断进行刺激,直到大鼠收回爪子,此时记录为大鼠痛阈,共检测 3 次,取平均值。(3)在治疗第 14 d 与治疗第 28 d 每组取 8 只小鼠,麻醉后断颈法处死,摘除心脏取血 2-3 mL,静置 30 min 后,1500 转/分钟离心 10 min,取上层血清,采用酶联免疫法检测血清 IL-6 与 TNF- $\alpha$  含量。(4)同上取相同数量大鼠并处死,分离其背根神经节,提取总蛋白,定量蛋白浓度后,行 SDS-PAGE 电泳(每孔加入  $25 \mu\text{g}$  蛋白样品),半干转法进行转膜,5.0%脱脂牛奶封闭 2 h,然后加入兔抗 TRPV1 多克隆抗体(1:500)与山羊抗  $\beta$ -actin 多克隆抗体(1:1000), $4.0^{\circ}\text{C}$  孵育过夜,洗膜后然后加入二抗(1:2500),室温放置 1 h,加入 E-CL 化学发光试剂显色,于全自动凝胶成像仪中进行曝光显影,计算目的蛋白的相对表达水平。

### 1.5 统计方法

数据采用 SPSS 25.00 软件进行统计学分析,计量数据、计数数据均以均数 $\pm$ 标准差、率等表示,两两对比为 t 检验与卡方  $\chi^2$  分析等,多组间对比为方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 空腹血糖水平对比

模型组、纳布啡 1 组与纳布啡 2 组治疗第 7 d、第 14 d 的空腹血糖水平都高于  $20.00 \text{ mmol/L}$ ,组内与组间对比差异不具有统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 机械痛阈变化对比

纳布啡 1 组与纳布啡 2 组治疗第 7 d、第 14 d 的机械痛阈高于模型组( $P < 0.05$ ),也高于治疗前( $P < 0.05$ ),纳布啡 2 组与纳布啡 1 组对比差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 血清 IL-6 与 TNF- $\alpha$ 含量变化对比

纳布啡 1 组与纳布啡 2 组治疗第 14 d、第 28 d 的血清 IL-6 与 TNF- $\alpha$  含量明显低于模型组( $P < 0.05$ ),纳布啡 2 组明显低于纳布啡 1 组( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 背根神经节 TRPV1 相对表达水平变化对比

纳布啡 1 组与纳布啡 2 组治疗第 14 d、第 28 d 的背根神经节 TRPV1 相对表达水平明显低于模型组( $P < 0.05$ ),纳布啡 2 组明显低于纳布啡 1 组( $P < 0.05$ )。见表 4。

## 3 讨论

糖尿病神经痛是病程比较长的糖尿病患者的常见疾病,主

表 1 三组治疗不同时间点的空腹血糖水平对比(mmol/L)

Table 1 Comparison of fasting blood glucose levels in the three groups at different time points (mmol/L)

Groups	n	Before treatment	Treatment 7 d	Treatment 14 d
Model group	16	23.49±1.93	23.44±2.09	23.65±1.79
Naborphine group 1	16	23.99±2.09	23.10±1.04	23.45±1.00
Naborphine group 2	16	23.46±2.18	23.61±1.44	23.88±2.10
F		0.333	0.214	0.287
P		0.687	0.809	0.767

表 2 三组治疗不同时间点的机械痛阈变化对比(g)

Table 2 Comparison of mechanical pain threshold changes in the three groups at different time points (g)

Groups	n	Before treatment	Treatment 7 d	Treatment 14 d
Model group	16	18.48±1.14	18.49±1.58	18.56±1.74
Naborphine group 1	16	18.39±0.48 <sup>°</sup>	21.74±1.77 <sup>°</sup>	26.83±3.11 <sup>°</sup>
Naborphine group 2	16	18.47±1.11 <sup>°</sup>	24.03±1.33 <sup>°</sup>	31.20±2.48 <sup>°</sup>
F		0.098	12.093	16.826
P		0.932	0.000	0.000

Note: Compared with the model group, <sup>°</sup>  $P < 0.05$ ; compared with the nalbuphine group 1, <sup>°</sup>  $P < 0.05$ . The same below.

表 3 三组治疗不同时间点的血清 IL-6 与 TNF- $\alpha$  含量变化对比(pg/mL)

Table 3 Comparison of serum IL-6 and TNF content at different time points (pg/mL)

Groups	n	IL-6		TNF- $\alpha$	
		Treatment 14 d	Treatment 28 d	Treatment 14 d	Treatment 28 d
Model group	8	24.29±1.11	24.52±0.82	15.02±1.11	15.26±1.47
Naborphine group 1	8	15.20±1.83 <sup>°</sup>	10.38±1.48 <sup>°</sup>	11.02±0.33 <sup>°</sup>	7.89±0.47 <sup>°</sup>
Naborphine group 2	8	9.72±0.33 <sup>°</sup>	6.38±0.33 <sup>°</sup>	8.17±0.33 <sup>°</sup>	4.50±0.48 <sup>°</sup>
F		23.013	25.066	12.578	14.444
P		0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 三组治疗不同时间点的背根神经节 TRPV1 相对表达水平变化对比

Table 4 Comparison of changes in relative TRPV1 expression levels in dorsal root ganglia at different time points of treatment

Groups	n	Treatment 14 d	Treatment 28 d
Model group	8	6.79±0.25	6.82±0.32
Naborphine group 1	8	4.20±0.22	3.29±0.18
Naborphine group 2	8	2.76±0.23	1.09±0.13
F		28.011	38.144
P		0.000	0.000

要表现为下肢疼痛、肢端麻木,很多患者伴随有失眠、抑郁等症状,影响了糖尿病患者的生存质量,耗费大量的医疗与社会资源<sup>[11]</sup>。目前糖尿病神经痛的发病机制尚不明确,慢性高血糖、无细菌慢性炎症、血脂代谢紊乱是糖尿病神经痛致病的重要因素<sup>[12,13]</sup>。特别是长期血脂紊乱、高血糖导致营养神经的血管管腔脂质沉积,神经血流速度变慢,管腔变窄,从而影响神经的血供,诱发出神经功能障碍<sup>[14]</sup>。链脲佐菌素制备的糖尿病神经痛动物模型因为简便易行、经济性好等广泛应用于基础研究,

本研究显示模型组、纳布啡 1 组与纳布啡 2 组治疗第 7 d、第 14 d 的空腹血糖水平都高于 20.00 mmol/L,组内与组间对比差异不具有统计学意义( $P > 0.05$ ),表明三组大鼠在注射链脲佐菌素后均表现出明显血糖升高与机械性痛觉超敏,顺利造模成功。

当前治疗糖尿病神经痛的药物与手段都比较多,纳布啡是一种经典的阿片受体激动拮抗剂,具有很好的镇痛效果,特别是对内脏痛具有独特的疗效,安全性也比较好,几乎无心血管不良反应的发生<sup>[15]</sup>。有报道显示纳布啡可通过抑制脊髓小胶质

细胞的活化,改善大脑缺血再灌注损伤,减轻神经痛敏化反应<sup>[16]</sup>。本研究显示纳布啡 1 组与纳布啡 2 组治疗第 7 d、第 14 d 的机械痛阈高于模型组( $P<0.05$ ),也高于治疗前( $P<0.05$ ),纳布啡 2 组与纳布啡 1 组对比差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),表明纳布啡鞘内注射在糖尿病神经痛模型大鼠的应用能提高机械痛阈,改善大鼠的行为能力,结合相关研究<sup>[17,18]</sup>分析:纳布啡可减少与疼痛有关的神经活性物质和促炎性细胞因子的释放,抑制脊髓背角胶质细胞活化、降低疼痛受体活性,阻止疼痛信号的易化和传导,因此可缓解糖尿病神经痛的发生和发展。

糖尿病神经痛为糖尿病患者外周体感觉系统异常直接引起的疼痛,主要表现为轻度刺激引起的自发性痛觉过敏和轻微触觉等无害刺激引起的异常性疼痛<sup>[19,20]</sup>。现代研究表明小胶质细胞在糖尿病神经痛的产生与维持中发挥重要作用,已成为治疗糖尿病神经痛的重要靶点<sup>[21,22]</sup>。基础研究显示糖尿病神经痛的大鼠腰段脊髓背角小胶质细胞激活以及数量显著增加<sup>[23]</sup>。目前针对糖尿病神经痛的治疗旨在通过给予抗惊厥药、抗抑郁药,但是长期效果不佳,为此在临床上可采用麻醉镇痛药物进行治疗<sup>[24]</sup>。本研究显示纳布啡 1 组与纳布啡 2 组治疗第 14 d、第 28 d 的血清 IL-6 与 TNF- $\alpha$  含量明显低于模型组( $P<0.05$ ),纳布啡 2 组明显低于纳布啡 1 组( $P<0.05$ ),表明纳布啡鞘内注射在糖尿病神经痛模型大鼠的应用能抑制血清 IL-6 与 TNF- $\alpha$  的释放,进一步分析其原因可能在于:糖尿病神经痛发生后,星形胶质细胞、成纤维细胞、小胶质细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等都释放了一系列促炎性细胞因子,就包括 IL-6 与 TNF- $\alpha$  等,后两者在介导和维持神经源性痛中起到了一定的作用。特别是 TNF- $\alpha$  的高表达可诱发其他体液炎症递质包括 IL-6 的释放,直接调节巨噬细胞活性恢复,刺激中性粒细胞及内皮细胞粘附,使得神经再次变性,导致患者病情恶化<sup>[25]</sup>。而纳布啡具有激动-拮抗双效作用,可抑制炎症反应,具有肺、心肌和脑保护作用,疼痛信号的中枢神经传导起着易化和上调作用,从而可抑制炎症因子的表达<sup>[26,27]</sup>。

背根神经节兴奋性增高是产生病理性疼痛的关键,是疼痛信息传导的起点,是传递从外周组织伤害性信息至中枢系统的"桥梁"<sup>[28]</sup>。TRPV1 富集于背根节神经元,尤其是表达于感受伤害性刺激的小型神经元,TRPV1 表达上调是糖尿病神经痛发生的重要原因之一<sup>[29]</sup>。降低 TRPV1 的表达,可降低受损神经的异常放电,并显著减轻机械痛<sup>[30]</sup>。本研究显示纳布啡 1 组与纳布啡 2 组治疗第 14 d、第 28 d 的背根神经节 TRPV1 相对表达水平明显低于模型组( $P<0.05$ ),纳布啡 2 组明显低于纳布啡 1 组( $P<0.05$ ),表明纳布啡鞘内注射在糖尿病神经痛模型大鼠的应用能有效抑制背根神经节 TRPV1 的表达,结合 Ji K<sup>[31]</sup>等相关研究分析:纳布啡对创伤早期的应激和炎症反应具有明显的调节作用,还具有镇痛活性强、呼吸抑制作用弱、安全性好等优点,从而减轻疼痛,可影响脊髓中的局部微环境,从而降低 TRPV1 的表达。另外,本研究也存在不足之处--由于经费不足,没有设置空白对照组,也没有设置其他药物对照组,将在后续研究中探讨。

总之,纳布啡鞘内注射在糖尿病神经痛模型大鼠的应用能改善行为能力,抑制背根神经节 TRPV1 的表达,还可抑制血清

IL-6 与 TNF- $\alpha$  的释放,从而发挥镇痛治疗效用。

#### 参考文献(References)

- [1] De Gregorio C, Ezquer F. Sensory neuron cultures derived from adult db/db mice as a simplified model to study type-2 diabetes-associated axonal regeneration defects[J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(1): 332-339
- [2] Deng X, Ma P, Wu M, et al. Role of Matrix Metalloproteinases in Myelin Abnormalities and Mechanical Allodynia in Rodents with Diabetic Neuropathy[J]. *Aging Dis*, 2021, 12(7): 1808-1820
- [3] Durante M, Squillace S, Lauro F, et al. Adenosine A3 agonists reverse neuropathic pain via T cell-mediated production of IL-10[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(7): 87-89
- [4] 胡群祺, 马益琪, 费雪瑜, 等. 电针与预电针对糖尿病神经痛大鼠痛觉敏化及脊髓背角 P2X7R 表达的影响[J]. *中国针灸*, 2022, 42(02): 173-178
- [5] Aghanoori M R, Margulets V, Smith D R, et al. Sensory neurons derived from diabetic rats exhibit deficits in functional glycolysis and ATP that are ameliorated by IGF-1[J]. *Mol Metab*, 2021, 49(9): 101-191
- [6] Alsalam M, Labau J I R, Sosniak D, et al. A novel gain-of-function sodium channel  $\beta 2$  subunit mutation in idiopathic small fiber neuropathy[J]. *J Neurophysiol*, 2021, 126(3): 827-839
- [7] Takahashi K, Mizukami H, Osonoi S, et al. Inhibitory effects of xanthine oxidase inhibitor, topiroxostat, on development of neuropathy in db/db mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 155: 105392
- [8] Takaku S, Tsukamoto M, Niimi N, et al. Exendin-4 Promotes Schwann Cell Survival/Migration and Myelination In Vitro [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6)
- [9] Zhang M, Shi X, Luo M, et al. Taurine ameliorates axonal damage in sciatic nerve of diabetic rats and high glucose exposed DRG neuron by PI3K/Akt/mTOR-dependent pathway[J]. *Amino Acids*, 2021, 53(3): 395-406
- [10] 王康, 闫楠楠, 梁珂维, 等. 热敏 TRPV3 通道的门控调节与功能研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(32): 6371-6375
- [11] Bhandari R, Sharma A, Kuhad A. Novel Nanotechnological Approaches for Targeting Dorsal Root Ganglion (DRG) in Mitigating Diabetic Neuropathic Pain (DNP)[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12(9): 790747
- [12] Bhusal A, Rahman M H, Lee W H, et al. Satellite glia as a critical component of diabetic neuropathy: Role of lipocalin-2 and pyruvate dehydrogenase kinase-2 axis in the dorsal root ganglion[J]. *Glia*, 2021, 69(4): 971-996
- [13] Boyd J T, Lococo P M, Furr A R, et al. Elevated dietary  $\omega$ -6 polyunsaturated fatty acids induce reversible peripheral nerve dysfunction that exacerbates comorbid pain conditions[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(6): 762-773
- [14] Cao X J, Wu R, Qian H Y, et al. Metformin attenuates diabetic neuropathic pain via AMPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway in dorsal root ganglion of diabetic rats[J]. *Brain Res*, 2021, 1772(9): 147663
- [15] Chen W, Lan T, Sun Q, et al. Whole Genomic DNA Methylation Profiling of CpG Sites in Promoter Regions of Dorsal Root Ganglion in Diabetic Neuropathic Pain Mice [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(12): 2558-2565
- [16] 姜蓉, 薛荣亮, 鲁信, 等. 盐酸纳布啡联合舒芬太尼用于腹腔镜下肝癌切除术后自控镇痛的临床观察 [J]. *现代生物医学进展*,

- 2019, 19(16): 3168-3171+3154
- [17] Jones J I, Costa C J, Cooney C, et al. Failure to Upregulate the RNA Binding Protein ZBP After Injury Leads to Impaired Regeneration in a Rodent Model of Diabetic Peripheral Neuropathy [J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 728163
- [18] Leal-Julιά M, Vilches J J, Onieva A, et al. Proteomic quantitative study of dorsal root ganglia and sciatic nerve in type 2 diabetic mice [J]. *Mol Metab*, 2022, 55: 101408
- [19] Liu Y, Li J, Yao H, et al. Effects of Upregulation of TNFAIP3 on Diabetic Neuropathic Pain in Mice [J]. *Dis Markers*, 2021, 9(11): 3470950
- [20] Liu Y, Shang Y, Yan Z, et al. Pim1 kinase provides protection against high glucose-induced stress and apoptosis in cultured dorsal root ganglion neurons[J]. *Neurosci Res*, 2021, 169(14): 9-16
- [21] Magadmi R M, Alsulaimani M A, Al-Rafiah A R, et al. The Neuroprotective Effect of Carvedilol on Diabetic Neuropathy: An In Vitro Study[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 20(9): 6927025
- [22] Mehta K, Behl T, Kumar A, et al. Deciphering the Neuroprotective Role of Glucagon-like Peptide-1 Agonists in Diabetic Neuropathy: Current Perspective and Future Directions [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2021, 22(1): 4-18
- [23] Mohiuddin M S, Himeno T, Yamada Y, et al. Glucagon Prevents Cytotoxicity Induced by Methylglyoxal in a Rat Neuronal Cell Line Model[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 114-119
- [24] Murakami T, Yokoyama T, Mizuguchi M, et al. A low amyloidogenic E61K transthyretin mutation may cause familial amyloid polyneuropathy[J]. *J Neurochem*, 2021, 156(6): 957-966
- [25] 陈劲松,周谦武,林富,等.小脑梗死患者入院时 TNF- $\alpha$ 、IL-6、白细胞计数、中性粒细胞百分比与脑梗死后抑郁的关系[J].*国际检验医学杂志*, 2020, 41(13): 1576-1580
- [26] Nichols J M, Crelli C V, Liu L, et al. Tracking macrophages in diabetic neuropathy with two-color nanoemulsions for near-infrared fluorescent imaging and microscopy [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 299
- [27] Pang B, Qiao L, Wang S, et al. MiR-214-3p plays a protective role in diabetic neuropathic rats by regulating Nav1.3 and TLR4[J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(11): 2294-2303
- [28] 毛庆祥. 背根神经节 K2p1.1 基因甲基化参与神经病理性疼痛的机制研究[D]. 第三军医大学, 中国人民解放军陆军军医大学, 2017
- [29] Raghu A L B, Parker T, Aziz T Z, et al. Invasive Electrical Neuromodulation for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Neuromodulation*, 2021, 24(1): 13-21
- [30] Kang MS, Lee GH, Choi GE, et al. Neuroprotective Effect of *Nypa fruticans* Wurmb by Suppressing TRPV1 Following Sciatic Nerve Crush Injury in a Rat[J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2618
- [31] Ji K, Gong X, Luan T, et al. Pain management of nalbuphine and sufentanil in patients admitted intensive care unit of different ages[J]. *BMC Emerg Med*, 2022, 22(1): 50