

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.12.006

炙甘草汤加减缓解神经根型颈椎病大鼠疼痛 和对炎症反应的影响及机制研究*

李松林¹ 王莹² 王琳¹ 裴振泽¹ 仲鑫¹

(中国人民解放军北部战区空军医院 1 训练康复科; 2 中医科 辽宁 沈阳 110042)

摘要 目的:探究炙甘草汤加减缓解神经根型颈椎病大鼠疼痛和对炎症反应的影响及机制。**方法:**采用免疫组织化学对接受炙甘草汤加减治疗的大鼠的脊髓组织神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞中 sPLA2 的表达进行检测。使用免疫组织化学法通过测量 DNA 损伤标记物 8-OHG 检测氧化应激的程度。**结果:**与在神经根受压之前进行炙甘草汤加减灌胃可显著减少脊髓炎症以及 DRG 中的外周氧化损伤 ($P < 0.05$)。炙甘草汤加减降低了脊髓中的小胶质细胞和星形胶质细胞的激活, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与第 7 天神经胶质激活减少的同时, 脊髓 sPLA2 的产生亦受到抑制, 神经胶质和神经元均减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在疼痛性神经根损伤后, 氧化应激标记物 8-OHG 几乎只存在于脊髓神经元中。在神经创伤前立即进行炙甘草汤加减治疗可防止外周 DRG 神经元中 DNA 和 RNA 中 8-OHG 增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:**炙甘草汤加减可以通过减少中枢和外周神经炎症和氧化应激来预防疼痛的发展。

关键词:炙甘草汤加减; 神经根型颈椎病; 疼痛; 炎症

中图分类号: R-33; R681.55; R243 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2022)12-2227-05

Study on the Effect and Mechanism of the Addition and Subtraction of Zhigancao Decoction on Alleviating Pain and Inflammation in Rats with Cervical Spondylotic Radiculopathy*

LI Song-lin¹, WANG Ying², WANG Lin¹, PEI Zhen-ze¹, ZHONG Xin¹

(1 Department of Training and Rehabilitation; 2 Department of Chinese medicine, Air Force Hospital, Northern Theater of the Chinese People's Liberation Army, Shenyang, Liaoning, 110042, China)

ABSTRACT Objective: Exploring the effect and mechanism of Zhigancao Decoction on alleviating pain and inflammation in rats with cervical spondylotic radiculopathy. **Methods:** Immunohistochemistry was used to detect the expression of sPLA2 in spinal cord tissue neurons, microglia and astrocytes of rats that received the addition and subtraction of Zhigancao Decoction. Immunohistochemistry was used to detect the degree of oxidative stress by measuring the DNA damage marker 8-OHG. **Results:** The addition and subtraction of Zhigancao Decoction before nerve root compression can significantly reduce spinal cord inflammation and peripheral oxidative damage in DRG ($P < 0.05$). The addition and subtraction of Zhigancao Decoction decreased the activation of microglia and astrocytes in spinal cord, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). At the same time as the decrease of glial activation on the 7th day, the production of sPLA2 in spinal cord was also inhibited, and the glia and neurons were reduced, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After painful nerve root injury, the oxidative stress marker 8-OHG exists almost only in spinal cord neurons. In addition to pain and spinal cord inflammation, the addition and subtraction of Zhigancao Decoction treatment before nerve trauma could prevent the increase of 8-OHG in DNA and RNA in peripheral DRG neurons ($P < 0.05$). **Conclusion:** The addition and subtraction of Zhigancao Decoction can prevent the development of pain by reducing the inflammation and oxidative stress of the central and peripheral nerves.

Keywords: Zhigancao Decoction; Cervical radiculopathy; Pain; Inflammation

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R681.55; R243 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)12-2227-05

前言

据估计, 7-10% 的人口患有神经性疼痛, 慢性疼痛每年带来的社会成本为 560-6350 亿美元^[1-3]。在颈椎中, 背神经根是疼

痛性神经性损伤的常见来源, 因为其容易受到椎间盘突出症、颈椎病或其他形式的外伤造成的压力负荷^[4,5]。即使是对神经根的短暂压迫也会导致慢性神经根病, 这通常表现为疼痛或麻木, 可放射到手臂或腿部。尽管疼痛性神经病的发病率很高, 但

* 基金项目: 辽宁省科学技术计划项目(2018011156-301)

作者简介: 李松林(1977-), 男, 本科, 副主任中医师, 研究方向: 中医中药治疗截瘫、偏瘫、颈椎病、腰椎间盘突出,

电话: 13324040015, E-mail: LNSONGLIN666@163.com

(收稿日期: 2021-11-05 接受日期: 2021-11-28)

目前的治疗方法不能有效缓解疼痛,部分原因是疼痛级联反应机制的理解不完整^[6,7]。损伤部位和脊髓中发生伤害性处理的炎症和氧化应激途径都通过释放炎症介质和活性氧物质而导致疼痛^[8,9]。通过抑制环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2) 机制,非甾体抗炎药可以减少炎症和氧化应激。正因为如此,它们是一种常见的镇痛治疗方法,但有副作用。炙甘草汤加减在正畸疼痛和颞下颌关节疼痛的动物模型中提供有效的疼痛缓解,而没有不良副作用。尽管在疼痛性神经根压迫之前施用炙甘草汤加减已被证明可以预防疼痛发作,但神经根损伤后其有效性的病理生理机制尚不清楚^[10-12]。炎症期间 sPLA2 的上调也会增加 COX 酶的活性,从而加剧炎症^[13]。神经损伤后早 ROS 的产生是由许多细胞代谢过程失调引起的,包括 NADPH 氧化酶、线粒体呼吸链的产生,甚至是 COX 介导的 AA 代谢以产生前列腺素^[14]。本研究评估了在疼痛性神经根压迫前使用炙甘草汤加减进行选择性 COX-2 抑制是否能调节方面疼痛明显时脊髓炎症级联反应和 / 或背根神经节(DRG)中的氧化应激。

1 材料与方法

1.1 实验动物

所有外科手术均使用雄性 SD 大鼠(275-299g)在吸入异氟醚麻醉(4%诱导,2-3%用于维持)下进行。在麻醉诱导时,将炙甘草汤加减在应用神经根压迫(Nerve root compression, NRC)之前立即灌胃给药(n=14, ZGCD 组),其他大鼠仅接受 NRC(n=14, NRC 组)或假手术程序(n=14, sham 组)作为对照。进行中线切口以暴露颈椎,并且在 C6/C7 处的右侧背侧半椎板切除术暴露右侧 C7 背神经根。将微血管夹通过硬脑膜的一个小开口插入以压迫神经根 15 min。15 min 后,取下夹子并使用 3-0 聚酯缝合线和外科缝合钉闭合切口。

1.2 方法

1.2.1 行为评估 在手术前(第 0 d)和术后第 1、3、5 和 7 天测量同侧前爪对机械刺激的敏感性。使用一系列强度从 1.4 g 到 26 g 递增的 von Frey 长丝刺激前爪。如果下一根细丝也引起阳性反应,则将引起反应的最低强度细丝记录为反应阈值。如果大鼠对所有细丝都没有反应,则将最大细丝强度(26 g)作为阈值。每个测试阶段包括 3 轮,每轮之间至少休息 10 min。每只大鼠每天的阈值是通过平均轮次确定的,并标准化为每只大鼠自己的基线阈值。

1.2.2 脊髓和背根神经节的组织收获和免疫组织化学标记 在第 7 天进行行为评估后,收集 C7 脊髓和 DRG 以评估炙甘草

汤加减治疗对炎症和氧化应激的影响。大鼠用戊巴比妥钠(65 mg/kg)深度麻醉,并用磷酸盐缓冲液和 4%多聚甲醛经心灌注。组织后固定过夜,并在 4℃下在 30%蔗糖中储存 6 天。将样品轴向切片(0.1 mm)到载玻片上进行免疫组织化学标记。

1.2.3 免疫组织化学分析 从正常未手术大鼠收集脊髓和 DRG 样本,用以对照参考。使用带有 DP2-BSW 软件的数码相机和立体显微镜对组织切片进行 20 倍成像。脊髓图像被裁剪为仅包括浅背角(750×150 像素),密度计用于量化阳性像素的百分比,作为阳性标记的衡量标准。对于每个标签,正常样本中高于阈值表达的像素百分比分别在每个样本的损伤同侧的背角中量化。为了量化脊髓 sPLA2 在神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞中的共定位,使用自定义 MATLAB 脚本分别量化 sPLA2 和 MAP2、sPLA2 和 Iba1 以及 sPLA2 和 GFAP 的阳性像素总数。神经元、小胶质细胞和星形细胞 sPLA2 分别通过将 sPLA2 和 MAP2、Iba1 和 GFAP 阳性像素总数除以每个图像的 sPLA2 阳性像素总数来确定,并显示为正常倍数。评估同侧 DRG 中的神经元 8-OHG 表达,DRG 的图像被裁剪(450×450 像素),每张图像包括 10-20 个随机神经元用于强度分析。

1.3 统计学处理

本研究中数据全部采用 SPSS20.0 统计分析软件(美国 IBM 公司)进行处理;计量资料采用"均数±标准差"($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析或者重复测量的方差分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验;计数资料采用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 分析; $P < 0.05$ 代表差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 炙甘草汤加减降低 NRC 大鼠机械性痛觉过敏

炙甘草汤加减治疗可防止 NRC 后出现的缩爪阈值降低,炙甘草汤加减组的阈值高于第 1 天、第 5 天和 7 的 NRC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

NRC 组的戒断阈值在第 1 天、第 5 天和第 7 天与其基线值降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外,NRC 组的戒断阈值总体上低于假手术,差异有统计学意义($P < 0.05$),炙甘草汤加减组和假手术组的戒断阈值总体上没有统计学差异($P > 0.05$)。结果如表 1 所示。

2.2 炙甘草汤加减防止小胶质细胞和星形胶质细胞激活

与第 7 天时的戒断阈值一样,炙甘草汤加减可以防止神经根受压后发生的同侧 C7 浅背角中 Iba1 和 GFAP 的增加。炙甘草汤加减治疗将脊髓 Iba1 降低到假手术组和正常组水平,与

表 1 炙甘草汤加减降低 NRC 大鼠机械性痛觉过敏阈值(n=14)

Table 1 Increase and reduction decreased the threshold of mechanical algnesia in NRC rats (n=14)

Groups	Thresthold (g)				
	0	1	3	5	7
ZGCD group	1.00±0.00	0.85±0.24	0.73±0.22	0.93±0.31	0.98±0.40
NRC group	1.00±0.00	0.32±0.05	0.49±0.18	0.37±0.21	0.34±0.22
The sham group	1.00±0.00	1.21±0.43	1.18±0.16	1.23±0.35	1.22±0.09
F	0.151	12.358	12.102	15.352	26.149
P	0.934	0.000	0.000	0.000	0.000

NRC 组相比降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。同样,假手术组 ($P<0.05$)。ZGCD 组、假手术组和正常组脊髓中的 GFAP 表达和正常组的 Iba1 表达水平低于 NRC 组, 差异有统计学意义 低于 NRC 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果如表 2 所示。

表 2 炙甘草汤加减治疗降低脊髓 Iba1 和 GFAP 的表达水平(n=14)

Table 2 Treatment with hot licorice addition and subtraction decreased the expression levels of spinal Iba1 and GFAP (n=14)

Groups	Iba1 expression levels	GFAP expression levels
ZGCD group	1.44±0.26	1.34±0.26
NRC group	3.46±0.26	2.64±0.52
The Normal group	1.00±0.15	1.00±0.12
The sham group	0.84±0.20	1.02±0.09
<i>F</i>	12.585	18.033
<i>P</i>	0.000	0.000

2.3 炙甘草汤加减治疗降低脊髓 sPLA2 表达水平

与 NRC 组相比,同侧背角中的脊髓 sPLA2 表达水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$),并且其表达水平与假手术组大鼠和正常组大鼠脊髓中 sPLA2 的表达水平相似。假手术组和正常组脊髓 sPLA2 表达低于 NRC 组, 差异有统计学意义($P<0.05$),每个神经元和星形胶质细胞中的 sPLA2 表达也降低

至 sham 组和正常组水平,并且分别低于 NRC 组神经元 sPLA2 和星形细胞 sPLA2 的表达, 差异有统计学意义($P<0.05$)。ZGCD 组的脊髓小胶质细胞 sPLA2 表达低于 NRC 组,差异有统计学意义($P<0.05$),但炙甘草汤加减治疗不会将小胶质细胞 sPLA2 水平降低至正常表达水平, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结果如表 3 所示。

表 3 炙甘草汤加减治疗降低脊髓 sPLA2 表达水平(n=14)

Table 3 Treatment with hot licorice addition and subtraction decreased sPLA2 expression levels in the spinal cord (n=14)

Groups	Expression levels of sPLA2			
	Medulla spinalis	Neuron	Microglia	Astrocyte
ZGCD group	1.00±0.35	1.27±0.34	1.72±0.49	1.25±0.30
NRC group	2.02±0.73	2.02±0.85	3.47±1.26	2.25±0.61
The Normal group	1.00±0.36	1.00±0.36	1.00±0.36	1.00±0.36
The sham group	0.98±0.32	1.34±0.40	1.58±0.42	1.40±0.32
<i>F</i>	12.585	25.033	23.102	22.352
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 炙甘草汤加减治疗防止外周 DRG 神经元中 DNA 和 RNA 中 8-OHG 增加

脊髓中的 8-OHG 标记在任何组中都与正常情况没有区别;在炙甘草汤加减治疗后的第 7 天,C7 DRG 中的 8-OHG 积累受到调节。在每个图像中测量了平均 15 个神经元。对于各种大小的神经元,炙甘草汤加减处理与 NRC 相比降低了 8-OHG

免疫反应性,差异有统计学意义($P<0.05$),在中小直径神经元中亦可观察到这种趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。对于所有大小的神经元,以及在小直径和中等直径神经元中,8-OHG 标记在 sham 组中低于 NRC 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结果如表 4 所示。

在各种大小的神经元中,疼痛压迫后 DNA 和 RNA 中的

表 4 炙甘草汤加减治疗防止外周 DRG 神经元中 DNA 和 RNA 中 8-OHG 增加(n=14)

Table 4 Hot glycyrrhice plus minus treatment prevents 8-OHG increase in DNA and RNA in peripheral DRG neurons (n=14)

Groups	Neuronal 8-OHG expression level (pixel intensity)		
	Total neurons	Small neuron	Medium diameter
ZGCD group	62.26±23.12	69.62±23.37	74.25±18.63
NRC group	100.85±32.63	100.36±14.55	100.78±25.59
The Normal group	81.16±15.52	95.19±23.61	86.09±14.66
The sham group	63.75±18.26	71.69±29.29	72.59±21.16
<i>F</i>	32.786	52.347	32.102
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

8-OHG 表达均升高,在 RNA 中观察到的 8-OHG 表达高于 DNA($P<0.05$)。炙甘草汤加减治疗将 DNA 和 RNA 中的 8-OHG 表达降低到假手术组各种大小神经元的水平,结果表 5 所示。

表 5 炙甘草汤加减治疗降低 DNA 和 RNA 中的 8-OHG 表达

Table 5 Hot licorice plus and subtraction treatment decreased 8-OHG expression in DNA and RNA

Groups	8-OHG expression level (pixel intensity)	
	DNA	RNA
ZGCD group	72.96±25.25	75.58±28.62
NRC group	100.32±21.16	100.37±20.21
The sham group	73.35±14.65	75.52±16.71
<i>F</i>	52.124	39.020
<i>P</i>	0.000	0.000

3 讨论

脊髓小胶质细胞在神经性损伤后早期(和星形胶质细胞之前)被强烈激活,因此与疼痛发作有关^[15,16]。脊髓神经结扎可造成一种与此处使用的神经性损伤类似的损伤,可促进小胶质细胞和星形胶质细胞的激活顺序发生,因此在神经性疼痛的不同时间段可发挥不同的作用^[17-19]。已有研究表明:炙甘草汤加减在正颌疼痛和颞下颌关节疼痛的动物模型中提供有效的疼痛缓解^[20,21]。除了预防神经性疼痛行为外,在疼痛性神经根压迫之前立即灌胃给药炙甘草汤加减可防止通常伴随该损伤的脊髓炎症和外周氧化应激,炙甘草汤加减选择性抑制 COX-2 后外周氧化损伤的减少可能是由于减少外周炎症^[20-22]。尽管在疼痛性神经根压迫之前施用炙甘草汤加减已被证明可以预防疼痛发作,但神经根损伤后其有效性的病理生理机制尚不清楚。

本研究结果表明:炙甘草汤加减在受伤后一周减少脊髓小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,这归因于神经性疼痛维持,表明其 COX-2 抑制可能会减少已知会导致持续性神经性疼痛的延长的脊髓神经炎症。但是由于炙甘草汤加减是在神经根压迫前立即给予的,因此尚不清楚相关的镇痛作用是由于在较晚(第 7 天)时间点阻止了神经胶质激活,还是由于其在损伤后更早地介入了作用,结合相关研究分析可知,第 7 天或更晚时脊髓中的星形胶质细胞激活与疼痛的维持有关。另外,本研究发现,与减弱小胶质细胞激活相结合,炙甘草汤加减还阻止疼痛性神经根受压后整体和细胞特异性脊髓 sPLA2 表达的增加,进一步支持其抑制脊髓神经炎症的有效性, Yang LY^[22]和 Ahmad NS^[23]等相关研究显示:炙甘草汤加减预处理可能会预防与疼痛性根部损伤相关的早期炎症反应,抑制脊髓神经胶质激活并减少第 7 天脊髓中神经元和神经胶质 sPLA2 的产生,与本研究结果类似。然而,鉴于小胶质细胞和星形胶质细胞之间的时间激活存在明显差异,炙甘草汤加减的镇痛作用是否是由于在第 7 天之前阻止了整体或细胞特异性 sPLA2 的产生尚不清楚。据报道^[24-26],由于多种神经性疼痛状态(包括创伤性脑损伤和外周神经损伤)产生过量的 ROS,神经元氧化损伤会增加。结合上述研究和本研究结果分析认为:虽然脊髓神经元和神经胶质在神经性疼痛状态下都会产生 ROS,但在本研究中,DNA 和 RNA 氧化损伤主要在神经元中明显,这表明神经毒性和功

能障碍可能在根性神经性疼痛中起作用。另外,尽管神经胶质细胞是 ROS 的主要来源,但已证明小胶质细胞产生的细胞外 ROS 在神经性损伤后对神经元具有直接毒性^[27]。此外,小胶质细胞和巨噬细胞中的细胞内 ROS 可以促进神经毒性细胞因子的产生。本研究中,炙甘草汤加减减少了第 7 天 DRG 中总 8-OHG 和与 DNA 或 RNA 特异性相关的 8-OHG,进一步证明外周氧化应激,特别是神经元中的氧化性 DNA 和 RNA 损伤与神经根受压有关,就像神经性疼痛一样。sPLA2 细胞膜水解的代谢物(花生四烯酸)是神经元和免疫细胞中 COX-2 产生过程中公认的活性氧类来源,ROS 的产生和由此产生的外周氧化应激可能由于疼痛性根损伤后 DRG 中 sPLA2 活性升高导致^[28-30]。鉴于 COX-2 产生在 ROS 生成和氧化应激中的作用,炙甘草汤加减减少了 DRG 中 8-OHG 的表达水平,说明通过抑制 DRG 中的 COX-2 可以减少外周氧化应激,防止神经根受压引起疼痛,在神经根压迫前灌胃炙甘草汤加减可防止同侧前爪发生机械性痛觉过敏,这通常是由神经根压迫引起的。

综上所述,使用炙甘草汤加减处理,可以防止脊髓 sPLA2 上调和脊髓神经胶质细胞激活,表明脊髓和 DRG 中 sPLA2 的下调可能有助于炙甘草汤加减的镇痛作用。COX-2 抑制剂可以通过减少炎症诱导的氧化应激来缓解疼痛,表明:炙甘草汤加减和 COX-2 抑制药物可用作治疗神经性疼痛中具有开发潜力的药物,本研究为神经性疼痛的临床治疗提供动物实验理论基础。

参考文献(References)

- [1] Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain [J]. *J Anesth*, 2019, 33(1): 131-139
- [2] Guo R, Chen LH, Xing C, et al. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential [J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(5): 637-654
- [3] Chopra K, Kokosis G, Slavin B, et al. Painful Complications After Cosmetic Surgery: Management of Peripheral Nerve Injury [J]. *Aesthet Surg J*, 2019, 39(12): 1427-1435
- [4] Lovaglio AC, Socolovsky M, Di Masi G, et al. Treatment of neuropathic pain after peripheral nerve and brachial plexus traumatic injury[J]. *Neurol India*, 2019, 67(Supplement): S32-S37
- [5] Farhad K. Current Diagnosis and Treatment of Painful Small Fiber

- Neuropathy[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(12): 103
- [6] Rowin J. Integrative neuromuscular medicine: Neuropathy and neuropathic pain: Consider the alternatives [J]. *Muscle Nerve*, 2019, 60(2): 124-136
- [7] Cosamalón-Gan I, Cosamalón-Gan T, Mattos-Piaggio G, et al. Inflammation in the intervertebral disc herniation [J]. *Neurocirugia (Astur: Engl Ed)*, 2021, 32(1): 21-35
- [8] Li Y, Yang M, Wu F, et al. Mechanism of electroacupuncture on inflammatory pain: neural-immune-endocrine interactions[J]. *J Tradit Chin Med*, 2019, 39(5): 740-749
- [9] Sakhaee MH, Sayyadi SAH, Sakhaee N, et al. Cedrol protects against chronic constriction injury-induced neuropathic pain through inhibiting oxidative stress and inflammation [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(7): 1119-1126
- [10] 周丽娟, 陈奇, 毕明. 炙甘草汤对哇巴因所致心肌细胞触发活动及 Na⁺, K⁺-ATP 酶活性的影响[J]. *中国天然药物*, 2006, 4(6): 460-463
- [11] 赵齐飞, 彭广操, 王新陆, 等. 炙甘草汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(8): 9
- [12] 黄美兰, 王希, 汪晓耕. 加减炙甘草片的提取工艺研究 [J]. *中药材*, 2003, 26(7): 514-515
- [13] Kim RR, Chen Z, Mann TJ, et al. Structural and Functional Aspects of Targeting the Secreted Human Group IIA Phospholipase A2 [J]. *Molecules*, 2020, 25(19): 4459
- [14] Wang M, Ma LJ, Yang Y, et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids for the management of alcoholic liver disease: A critical review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(sup1): S116-S129
- [15] 于婷婷. 脊髓小胶质细胞 P2Y₁₂ 受体在神经病理性疼痛中的作用及其机制研究[D]. 上海交通大学, 2019
- [16] Sayo A, Konishi H, Kobayashi M, et al. GPR34 in spinal microglia exacerbates neuropathic pain in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 82
- [17] Tsuda M. Microglia-Mediated Regulation of Neuropathic Pain: Molecular and Cellular Mechanisms [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(12): 1959-1968
- [18] Tozaki-Saitoh H, Tsuda M. Microglia-neuron interactions in the models of neuropathic pain[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 169: 113614
- [19] Inyang KE, Szabo-Pardi T, Wentworth E, et al. The antidiabetic drug metformin prevents and reverses neuropathic pain and spinal cord microglial activation in male but not female mice [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139: 1-16
- [20] 梁政晓, 杨九妹, 娄勃. 芍药炙甘草不同配比对偏头痛模型大鼠的影响[J]. *山西医药杂志*, 2020, 049(008): 923-926
- [21] 王永成, 豆娟娟, 马度芳, 等. 经方炙甘草汤合潜阳封髓丹对室性早搏患者自主神经失衡的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5): 5
- [22] Yang LY, Wu YS, Dai BB, et al. sPLA2-IB Level Correlates with Hyperlipidemia and the Prognosis of Idiopathic Membranous Nephropathy[J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(4): 683-690
- [23] Ahmad NS, Tan TL, Arifin KT, et al. High sPLA2-IIA level is associated with eicosanoid metabolism in patients with bacterial sepsis syndrome[J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0230285
- [24] Dai CQ, Guo Y, Chu XY. Neuropathic Pain: the Dysfunction of Drp1, Mitochondria, and ROS Homeostasis [J]. *Neurotox Res*, 2020, 38(3): 553-563
- [25] Malcangio M. Role of the immune system in neuropathic pain [J]. *Scand J Pain*. 2019, 20(1): 33-37
- [26] Sabirzhanov B, Li Y, Coll-Miro M, et al. Inhibition of NOX2 signaling limits pain-related behavior and improves motor function in male mice after spinal cord injury: Participation of IL-10/miR-155 pathways[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 73-87
- [27] Ilari S, Giacotti LA, Lauro F, et al. Natural Antioxidant Control of Neuropathic Pain-Exploring the Role of Mitochondrial SIRT3 Pathway[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11): 1103
- [28] Teixeira-Santos L, Albino-Teixeira A, Pinho D. Neuroinflammation, oxidative stress and their interplay in neuropathic pain: Focus on specialized pro-resolving mediators and NADPH oxidase inhibitors as potential therapeutic strategies[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 162: 105280
- [29] Liu P, Chen T, Tan F, et al. Dexmedetomidine alleviated neuropathic pain in dorsal root ganglion neurons by inhibition of anaerobic glycolysis activity and enhancement of ROS tolerance[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(5): BSR20191994