

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.07.006

苦参碱对神经病理性大鼠背根神经节 P2X3 受体、疼痛行为学和疼痛阈值的影响 *

张 琴 蒋中晋 敖胜福 龙 旭 方楚龙

(贵州中医药大学第二附属医院麻醉科 贵州 贵阳 550001)

摘要 目的:探讨苦参碱对神经病理性大鼠背根神经节 P2X3 受体、疼痛行为学和疼痛阈值的影响。**方法:**选择 Sprague-Dawley 雄性大鼠 30 只,随机分为 3 组,包括模型组、试验组和假手术组。于大鼠造模成功 1 d 后,试验组给予 30 mg/(kgod)的剂量在腹腔注射苦参碱溶液,1 次/d;给予假手术组和模型组腹腔注射等量浓度为 0.9 %的氯化钠溶液,1 次/d,共 14 d。进行自发疼痛行为学评分检测、机械痛阈值检测、热痛阈值检测、P2X2 和 P2X3mRNA 相对表达量检测、P2X2 和 P2X3 蛋白表达水平检测,以及氧化应激指标水平检测。**结果:**术后模型组与试验组自发性疼痛行为学评分与假手术组比均升高,自术后第 5 天起,与模型组比,试验组自发性疼痛行为学评分明显低于模型组($P<0.05$);自术后第 3 天起,相较于假手术组,模型组机械痛阈值、热痛阈值显著下降,相较于模型组,试验组自术后第 5 天起机械痛阈值、热痛阈值显著上升(均 $P<0.05$);术后第 14 天试验组与假手术组机械痛阈值、热痛阈值对比无差异($P>0.05$);模型组 P2X2 和 P2X3mRNA、P2X2 及 P2X3 蛋白比假手术组和试验组高(均 $P<0.05$),试验组和假手术组 P2X2、P2X3mRNA、P2X2 及 P2X3 蛋白比较无差异($P>0.05$);干预前及干预 1、2 周后模型组大鼠脊髓组织 SOD 比假手术组低,MDA 比假手术组高;试验组大鼠脊髓组织 SOD 比模型组高,MDA 比模型组低(均 $P<0.05$)。**结论:**苦参碱可有效缓解神经病理性痛的所引发的机械痛觉和热痛觉,镇痛作用较好,机制可能在于其可使大鼠背根神经元中 P2X2、P2X3 受体下降相关,同时其在抑制神经病理性大鼠脊髓组织氧化应激反应方面有一定的作用,与其在对神经病理性痛大鼠脊髓组织神经元凋亡的抑制有密切关系。

关键词:苦参碱;病理学神经疼痛;大鼠;疼痛行为学;疼痛阈值

中图分类号:R-33;R338;R441.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)07-1231-05

Effects of Matrine on P2X3 Receptor, Pain Behavior and Pain Threshold in Neuropathic Rat Dorsal Root Ganglion*

ZHANG Qin, JIANG Zhong-jin, AO Sheng-fu, LONG Xu, FANG Chu-long

(Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou, 550001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of matrine on P2X3 receptor, pain behavior and pain threshold in neuropathic rat dorsal root ganglion. **Methods:** Thirty Sprague-Dawley male rats were randomly divided into 3 groups, including model group, experimental group and sham operation group. One day after successful modeling, the experimental group was given 30 mg/ (kgod) intraperitoneal injection of matrine solution, once a day; Sham operation group and model group were given intraperitoneal injection of 0.9% sodium chloride solution once a day for 14 days. Spontaneous pain behavioral score, mechanical pain threshold, thermal pain threshold, P2X2 and P2X3mRNA relative expression levels, P2X2 and P2X3 protein expression levels, and oxidative stress index levels were detected. **Results:** The scores of spontaneous pain behavior in both the model group and the experimental group were higher than those in the sham operation group. Since the 5th day after surgery, the scores of spontaneous pain behavior in the experimental group were lower than those in the model group($P<0.05$). Compared with the sham operation group, the mechanical pain threshold and thermal pain threshold in the model group were decreased from the 3rd day after surgery, while the mechanical pain threshold and thermal pain threshold in the experimental group were increased from the 5th day after surgery (all $P<0.05$). There were no differences in mechanical pain threshold and thermal pain threshold between experimental group and sham operation group on day 14 after surgery ($P>0.05$). P2X2 and P2X3 mrna, P2X2 and P2X3 proteins in model group were higher than those in sham operation group and experimental group ($P<0.05$), but there were no differences in P2X2, P2x3 mRNA, P2X2 and P2x3 proteins between experimental group and sham operation group ($P>0.05$). SOD and MDA of spinal cord in model group were lower and higher than those in sham group before intervention and 1 and 2 weeks after intervention. SOD and MDA of spinal cord tissue of experimental group were higher than those of model group (all $P<0.05$). **Conclusion:** Matrine can effectively relieve mechanical and thermal pain induced by neuropathic pain, and has good analgesic effect. The

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81641041)

作者简介:张琴(1992-),女,硕士研究生,住院医师,研究方向:神经病理性疼痛,E-mail:zqqmyy@163.com

(收稿日期:2022-11-11 接受日期:2022-11-30)

mechanism may be that matrine can reduce P2X2 and P2X3 receptors in dorsal root neurons of rats, and it also plays a role in inhibiting oxidative stress response of spinal cord tissue of neuropathic rats. It is closely related to the inhibition of neuronal apoptosis in spinal cord of neuropathic pain rats.

Key words: Matrine; Pathologic nerve pain; Rats; Pain behavior; The pain threshold

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R338; R441.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)07-1231-05

前言

神经病理性痛属于临床慢性疾病中最为严重的疾病类型之一,给患者带来沉重的经济负担,据相关报道显示,该病的患病率在成年人中可达 10 % 左右^[1,2],该病是指有神经系统原发性损害功能障碍激发或导致的疼痛,其属于一种慢性疼痛,主要表现为自发性疼痛、痛觉过敏、异常疼痛和感觉异常等,且患者一旦发病,可伴随多种慢性疾病的发生,如带状疱疹、糖尿病、癌症等疾病,严重影响患者的生活质量^[3,4]。神经病理性痛的发病机制较为复杂,临床研究显示,该病的发病原因主要在于物理性的机械损伤、代谢或营养性神经改变、病毒感染、缺血性神经损害,以及神经递质功能障碍等^[5,6]。神经病理性痛的发病原因各不相同,但患者的临床症状大多比较相似,尽管如此,由于该病的发病机制尚不明确,因此寻找合适的治疗方法在临床上具有重要的意义。苦参碱是由豆科植物苦参的干燥根、植株、果实经乙醇等有机溶剂提取而制成的一种生物碱,其主要成分有苦参碱、槐果碱、氧化槐果碱等,以苦参碱、氧化苦参碱的含量最高,具有清热、利尿、祛湿等功效,同时还具有抗肿瘤过敏、抗病毒等作用^[7,8]。临床研究显示,苦参碱对于坐骨神经慢性缩窄性损伤导致的神经病理性痛有较好的缓解作用,镇痛效果明显^[9]。基于此,本研究探讨了苦参碱对神经病理性大鼠背根神经节 P2X3 受体、疼痛行为学和疼痛阈值的影响,以期为临床治疗神经病理性痛提供参考依据,现将研究结果作如下报道。

1 材料与方法

1.1 试验动物

选择 Sprague-Dawley 雄性大鼠 30 只,鼠龄 7~9 周,平均(8.52±0.32)周;体重 220~240 g,平均(226.54±12.35)g。试验前 1 周使用标准饲料进行喂养 1 周,期间可自由获取食物和水。定期打扫卫生,保持环境干净、整洁。

1.2 试验试剂、药物与仪器

苦参碱氯化钠注射液(国药准字:H20059261,规格:100 mL:苦参碱 80 mg 与氯化钠 0.9 g),吉林省都邦药业股份有限公司生产,P2X2 兔多克隆抗体、P2X3 兔多克隆抗体均购自美国 Abcam 公司,丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒,均为南京建成生物工程研究所生产,反转录试剂盒、荧光定量试剂盒,购自日本东洋纺生物科技有限公司,BMF-410C 全自动热痛刺激仪由中国医学科学院生物医学工程研究所产品。

1.3 试验动物分组及模型制备

30 只大鼠随机分为 3 组,包括模型组、试验组(苦参碱组)和假手术组(仅游离坐骨神经但不结扎),每组 10 只。

采用坐骨神经慢性压迫性损伤的方法建立神经病理性疼

痛大鼠模型^[10]:采用 10%水合氯醛进行腹腔麻醉,将大鼠在手术台上固定,将右后肢备皮,股骨中断进行切皮并将组织分离,用 4 号丝线围绕坐骨神经进行结扎,手术结束后常规缝合处理,假手术组的操作步骤同上,但只游离坐骨神经,而不进行结扎。

1.4 给药方式

于大鼠造模成功 1 d 后,试验组给予 30 mg/(kg·d)的剂量在腹腔注射苦参碱溶液,1 次/d;给予假手术组和模型组腹腔注射等量浓度为 0.9%的氯化钠溶液,1 次/d,共 14 d。

1.5 观察指标

1.5.1 行为功能学判定 于术前、术后 1、3、5、7、9、11、14 d 分别对各组大鼠进行自发疼痛行为学评分、机械疼痛阈值检测,以及热痛阈值检测。

自发疼痛行为学评分检测^[11]:在安静的环境下,将各组大鼠放置于格子内,规格为 0.45 m×1.2 m×1.2 m 中,观察各组大鼠在自由活动的情况下,后肢与跛行情况,其中可正常活动,后肢未见异常为 0 分;可正常活动,但后爪存在畸形为 1 分;活动存在异常,经观察出现垂足为 2 分;无法正常活动,后爪瘫痪为 3 分。

机械痛阈值检测^[12]:与安静环境下将各组大鼠置于有机玻璃体中,透明,温度设置为 24℃左右,当大鼠在该环境中适应半个小时后,采用刺激针对大鼠足底进行刺激,每只均刺激 3 次,刺激的时间>8 s,大鼠受到刺激后会出现相应的抬足、缩足等,即可判定为阳性,将此时纤维丝刻度的大小进行记录,并读取 3 次取机械痛阈值的平均值。

热痛阈值检测^[13]:热痛阈值的标准为采用热伤害性刺激导致大鼠出现缩腿的反射潜伏期。采用智能热板仪(上海科拉曼试剂有限公司,型号:YLS-6B)进行检测,将仪器打开后,将红外光源照射强度设置为合适的参数,提前半小时将各组大鼠放置在测验玻璃板上,用有机玻璃隔开,温度设定为 54℃左右,照射时间为 30 s 左右,将加热底盘缓慢放置于大鼠后足底下方,大鼠感到疼痛出现抬足后,设备则停止计时,该时间点显示便是热痛阈值。

1.5.2 P2X2 和 P2X3mRNA 相对表达量检测^[14] 采用荧光定量聚合酶链反应法检测,具体操作为:在试验结束后处死大鼠,取 L4~L5 段背根神经节,提取 RNA 并检测 A260/A280 的值在 1.8 与 2.0 之间即可,采用反转录试剂盒进行反转录合成 cDNA,根据目的基因与内参基因的 CT 值进行比较,得出 P2X2 和 P2X3mRNA 数值。

P2X2 和 P2X3 蛋白表达水平检测^[15]:采用蛋白免疫印迹法进行检测,具体操作为:将 L4~L5 段背根神经节放置于预冷的磷酸盐缓冲溶液中进行冲洗,之后在溶液中溶入组织蛋白裂解液,将溶液中的蛋白浓度进行检测后,之后将蛋白转移,采用 5%的脱脂奶粉进行封闭,进行 P2X3 一抗(1:250 稀释)一抗过

夜孵育,再进行二抗孵育,之后采用 ECL 发光液分析。

1.5.3 氧化应激指标水平检测^[6,7] 采用酶联免疫吸附实验法进行检测,具体检测方法如下:疼痛阈值检测结束后对各组大鼠进行深度麻醉,开胸后充分暴露心脏并进行心脏插管,同时将灌注系统连接,先将 300 mL 的氯化钠溶液进行灌注,之后采用 4 % 300 mL 的多聚甲醛溶液进行灌注,时长为半个小时,将标本固定后,充分暴露坐骨神经,取 L4~L6 脊髓节段,置于液氮中,加入氯化钠溶液(1:10)进行研磨,离心(3000 r/min, 10 min)后对 MDA、SOD 进行检测,按照试剂盒说明书进行操作。

1.6 统计学方法

SPSS20.0 软件, 计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验、方差检验分析, $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 对比 3 组大鼠自发疼痛行为学评分

术后模型组与试验组自发性疼痛行为学评分与假手术组比均升高,自术后第 5 天起,与模型组比,试验组自发性疼痛行为学评分明显低于模型组($P < 0.05$)。

表 1 3 组大鼠自发性疼痛行为学评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 1 Comparison of behavioral scores of spontaneous pain among the three groups of rats ($\bar{x} \pm s$, 分)

Groups	n	Day 0	Day 1	Day 3	Day 5	Day 7	Day 9	Day 11	Day 14
Sham-operation group	10	0	0	0	0	0	0	0	0
Model group	10	0	2.17± 0.38	2.08± 0.29	2.05± 0.03	2.01± 0.21	1.97± 0.28	1.95± 0.17	1.89± 0.27
Experimental group	10	0	2.17± 0.38	2.25± 0.35	1.78± 0.40	1.64± 0.47	1.65± 0.33	1.66± 0.43	1.66± 0.49
F			163.051	227.924	231.318	129.558	179.012	155.337	101.927
P			0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 对比 3 组大鼠背根神经节机械痛阈值

自术后第 3 天起,相较于假手术组,模型组机械痛阈值显著下降;相较于模型组,试验组自术后第 5 天起机械痛阈值显

著上升(均 $P < 0.05$);术后第 14 天试验组与假手术组机械痛阈值对比无差异($P > 0.05$)。

表 2 3 组大鼠背根神经节机械痛阈值比较($\bar{x} \pm s$, g)

Table 2 Comparison of mechanical pain threshold of dorsal root ganglion of rats in three groups($\bar{x} \pm s$, g)

Groups	n	Day 0	Day 1	Day 3	Day 5	Day 7	Day 9	Day 11	Day 14
Sham-operation group	10	0	36.02± 2.64	37.43± 2.14	36.71± 2.14	37.19± 2.55	37.52± 1.87	38.13± 1.76	38.07± 1.66
Model group	10	0	35.41± 1.54	12.89± 2.03	11.29± 1.99	12.64± 2.46	13.18± 2.19	13.42± 2.17	13.95± 2.09
Experimental group	10	0	35.98± 1.87	15.42± 1.77	15.97± 2.14	16.74± 2.11	18.33± 2.49	25.23± 3.07	36.11± 2.54
F			0.272	461.851	418.554	305.099	340.581	265.930	396.559
P			0.764	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 对比 3 组大鼠背根神经节热痛阈值

自术后第 3 天起,相较于假手术组,模型组热痛阈值显著下降;相较于模型组,试验组自术后第 5 天起热痛阈值显著上

升(均 $P < 0.05$);术后第 14 天试验组与假手术组热痛阈值对比无差异($P > 0.05$)。

表 3 3 组大鼠背根神经节热痛阈值比较($\bar{x} \pm s$, s)

Table 3 Comparison of thermal pain threshold of rat dorsal root ganglion in three groups($\bar{x} \pm s$, s)

Groups	n	Day 0	Day 1	Day 3	Day 5	Day 7	Day 9	Day 11	Day 14
Sham-operation group	10	0	16.23± 2.11	16.23± 2.18	16.45± 2.56	17.32± 2.38	18.36± 2.09	17.98± 2.55	19.17± 2.07
Model group	10	0	16.23± 1.47	5.58± 1.95	6.42± 1.41	7.43± 1.85	5.98± 1.55	6.22± 0.98	6.68± 2.33
Experimental group	10	0	16.97± 2.23	5.75± 1.97	9.18± 2.07	10.66± 2.66	13.41± 2.10	14.59± 1.32	17.10± 2.14
F			0.473	89.774	62.788	47.208	104.186	119.413	94.051
P			0.628	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 对比 3 组大鼠 P2X2 和 P2X3mRNA 及蛋白表达水平

模型组 P2X2 和 P2X3mRNA 比假手术组和试验组高($P < 0.05$), 试验组和假手术组 P2X2、P2X3mRNA 比较无差异

($P > 0.05$); 模型组 P2X2 和 P2X3 蛋白比假手术组和试验组高($P < 0.05$), 试验组和假手术组 P2X2 和 P2X3 蛋白比较无差异($P > 0.05$)。

表 4 3 组大鼠 P2X2 和 P2X3mRNA 及蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of mRNA and protein expression levels of P2X2 and P2X3 in the three groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	P2X2 mRNA	P2X3 mRNA	P2X2 protein	P2X3 protein
Sham-operation group	10	1.02± 0.18	0.87± 0.21	0.50± 0.22	0.51± 0.23
Model group	10	2.30± 0.71	1.71± 0.48	0.92± 0.19	1.08± 0.42
Experimental group	10	1.29± 0.33	1.11± 0.19	0.59± 0.22	0.71± 0.31
F		21.161	18.081	11.038	7.711
P		0.000	0.000	0.000	0.002

2.5 对比 3 组大鼠脊髓组织氧化应激指标水平

干预前及干预 1、2 周后模型组大鼠脊髓组织 SOD 比假手

术组低,MDA 比假手术组高;试验组大鼠脊髓组织 SOD 比模型组高,MDA 比模型组低(均 $P<0.05$)。

表 5 3 组大鼠脊髓组织氧化应激指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of oxidative stress index levels in spinal cord tissue of rats in three groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	SOD(U/mg)			MDA(nmol/mg)		
		Before intervention	1 week after intervention	2 weeks after intervention	Before intervention	1 week after intervention	2 weeks after intervention
Sham-operation group	10	186.77± 18.95	179.88± 17.85	185.85± 18.33	6.38± 0.99	6.39± 0.77	6.33± 0.87
Model group	10	119.44± 13.28	112.74± 12.76	112.78± 12.65	14.05± 2.55	16.01± 2.66	15.64± 2.33
Experimental group	10	127.44± 14.99	140.02± 13.87	166.88± 15.02	14.10± 2.43	12.08± 2.34	10.98± 1.78
F		53.392	50.762	59.768	44.231	53.395	69.495
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

神经病理性痛的临床主要表现为自发痛、痛觉过敏、感觉超敏,以及放射痛等,其可分为周围性和中枢性神经病理性疼痛,患者发病后往往会伴随焦虑、抑郁等不良情绪,对患者的正常生活和工作造成了严重的影响^[18-20]。作为一种顽固性、难治性疾病,神经病理性痛的发病机制成为临床的主要研究热点,相关研究显示,其发病机制主要包括原发和继发性痛觉过敏,其中神经递质的变化是主要机制^[21]。以往临床采取的传统镇痛药物,其中包括阿片类、非甾体类抗炎药、解热镇痛药等,将上述药物用于神经病理性痛的治疗中,虽然取得了一定的治疗效果,但由于部分患者服用上述药物后均可产生一定的不良反应,导致临床应用受到限制^[22,23]。因此,临床亟需寻找一种合适药物来缓解神经病理性痛患者的症状,从而有助于患者生活质量的提高。鉴于此,本研究主要分析了苦参碱对神经病理性大鼠背根神经节 P2X3 受体、疼痛行为学和疼痛阈值的影响,以期临床上治疗神经病理性痛的药物选择提供参考。

本研究中,将大鼠脊髓 L4-L5 段背根神经节切断,通过坐骨神经慢性压迫性损伤的方法建立模型,结果显示,术后模型组与试验组自发性疼痛行为学评分与假手术组比均升高,自术后第 5 天起,与模型组比,试验组自发性疼痛行为学评分明显低于模型组;自术后第 3 天起,相较于假手术组,模型组机械痛阈值、热痛阈值显著下降;相较于模型组,试验组自术后第 5 天起机械痛阈值、热痛阈值显著上升,术后第 14 天试验组与假手术组机械痛阈值、热痛阈值对比无差异,表明苦参碱可有效缓

解神经病理性痛的所引发的机械痛觉和热痛觉,镇痛作用较好,其原因可能在于苦参碱作为中药苦参的主要有效成分,是豆科槐属植物苦参中的主要生物碱,其主要作用包括抗炎、抗病毒、调节免疫系统,以及镇痛等^[24],临床上主要将其用于心脏病、病毒性肝炎、抗肿瘤,以及抗肝纤维化的治疗中,其在湿疹、寻常型银屑病等的治疗中已被证实疗效显著,另外,还可将其用于带状疱疹所导致的神经疼痛的治疗^[25]。临床研究显示,腺苷三磷酸作为一种疼痛信号的传递介质,可通过将神经元 P2X 受体,在神经病理性痛的痛觉传递中占重要地位^[26]。P2X 受体在中枢神经系统中呈高表达,其包括多种亚型,其中 P2X2、P2X3 受体与神经病理性痛之间有密切的联系^[27]。当神经病理性痛发生后,P2X2、P2X3 受体也随之发生改变,从而引发神经性疼痛过敏。而苦参碱来源于苦参根茎,属于喹诺里西啶类的衍生物羽扇豆生物碱类,可有效抑制化学刺激、物理热刺激、炎性等导致的疼痛症状^[28]。上述数据结果中,模型组 P2X2 和 P2X3mRNA、P2X2 及 P2X3 蛋白比假手术组和试验组高,试验组和假手术组 P2X2、P2X3mRNA、P2X2 及 P2X3 蛋白比较无差异,提示苦参碱可通过抑制神经病理性大鼠 P2X2、P2X3 受体的表达,从而有效缓解痛觉过敏。

同时,有学者报道显示,导致机体痛觉过敏的主要原因为脊髓背角神经元凋亡,而脊髓背角神经凋亡是由神经损伤引发;而氧化应激反应也在细胞凋亡的过程中起重要作用,其中 SOD 可使活性氧自由基的氧化应激反应中断,而 MDA 则有引发代谢紊乱的作用,从而使细胞凋亡的进程加快^[29]。上述数据结果显示,干预前及干预 1、2 周后模型组大鼠脊髓组织 SOD

比假手术组低,MDA 比假手术组高; 试验组大鼠脊髓组织 SOD 比模型组高,MDA 比模型组低,证实苦参碱在抑制神经病理性大鼠脊髓组织氧化应激反应方面有一定的作用,与曾财花等^[30]的研究结果中苦参碱能够使放射性肺损伤 SD 大鼠肺组织中 MDA 水平下降,SOD 水平升高,从而对氧化应激反应进行有效抑制的结果基本相符。

综上,苦参碱可有效缓解神经病理性痛所引发的机械痛觉和热痛觉,镇痛作用较好,机制可能在于其可使大鼠背根神经元中P2X2、P2X3 受体下降相关,同时其在抑制神经病理性大鼠脊髓组织氧化应激反应方面有一定的作用,与其在对神经病理性痛大鼠脊髓组织神经元凋亡的抑制有密切关系。

参考文献(References)

- [1] Rice ASC, Dworkin R H, Finnerup N B, et al. Efficacy and safety of EMA401 in peripheral neuropathic pain: results of two randomised, double-blind, phase 2 studies in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy[J]. Pain, 2021, 162(10): 2578-2589
- [2] Dong J, Xu C, Xia R, et al. Upregulating miR-130a-5p relieves astrocyte over activation-induced neuropathic pain through targeting C-X-C motif chemokine receptor 12/C-X-C motif chemokine receptor 4 axis[J]. Neuroreport, 2021, 32(2): 135-143
- [3] 汪佳梦, 田伟千. 不同剂量β-七叶皂苷钠鞘内注射治疗神经病理性疼痛模型大鼠的药理学机制 [J]. 中医学报, 2020, 35 (10): 2189-2193
- [4] Hulsebosch C E. From discovery to clinical trials: treatment strategies for central neuropathic pain after spinal cord injury [J]. Curr Pharm Des, 2019, 11(11): 1411-1420
- [5] López-álvarez VM, Cobiañchi S, Navarro X. Chronic electrical stimulation reduces hyperalgesia and associated spinal changes induced by peripheral nerve injury[J]. Neuromodulation, 2019, 22(5): 509-518
- [6] Okuda H, Ishikawa T, Hori K, et al. Hedgehog signaling plays a crucial role in hyperalgesia associated with neuropathic pain in mice [J]. J Neurochem, 2022, 162(2): 207-220
- [7] 李黎丽, 闫宇辉. 氧化苦参碱对神经病小鼠坐骨神经功能的修复作用研究[J]. 中医药导报, 2019, 25(23): 16-19
- [8] 耿丽洁, 孙玉, 张少华. 氧化苦参碱对慢性乙型肝炎患者血清炎症细胞因子水平及肝纤维化指标的影响[J]. 山东医药, 2021, 61(17): 65-67
- [9] 崔振华, 王佩佩, 詹静慧, 等. 氧化苦参碱经 Bcl-6/CXCR5 信号调控 CIA 小鼠 Tfh-B 细胞的实验研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37 (19): 2351-2356
- [10] Kim Y J, Byun J H, Choi I S. Effect of Exercise on -Opioid Receptor Expression in the Rostral Ventromedial Medulla in Neuropathic Pain Rat Model[J]. Ann Rehabil Med, 2020, 39(3): 331-339
- [11] Henry J, Bai Y, Williams D, et al. Impact of test chamber design on spontaneous behavioral responses of model crustacean zooplankton *Artemia franciscana*[J]. Lab Anim (NY), 2022, 51(3): 81-88
- [12] Wu Y, Bai X, Zhao L Z, et al. Effects of sinomenine on pain threshold, spinal oxidative stress and dorsal neurons apoptosis of neuropathologic pain rats [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(16): 1802-1805
- [13] Liu H, Tong K, Zhong Z, et al. Mechanism of Hydrogen Sulfide Drug-Loaded Nanoparticles Promoting the Repair of Spinal Cord Injury in Rats Through Mammalian Target of Rapamycin/Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Signaling Pathway [J]. Sci adv mater, 2021, 13(9): 1691-1698
- [14] Lin J, Li G, Den X, et al. VEGF and its receptor-2 involved in neuropathic pain transmission mediated by P2X2/3 receptor of primary sensory neurons (vol 83, pg 284, 2010)[J]. Brain Res Bull, 2020, 83(5): 284-291
- [15] Leng C, Chen L, Li C. Alteration of P2X1 - 6 receptor expression in retrograde fluorogold - labeled DRG neurons from rat chronic neuropathic pain model[J]. Biomed Rep, 2019, 10(4): 225-230
- [16] Singh M, Verma Y, Rana SVS. Attributes of oxidative stress in the reproductive toxicity of nickel oxide nanoparticles in male rats [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29(4): 5703-5717
- [17] Elhassaneen Y, Ragab S, El-Rahman A A, et al. Vinca (Catharanthus roseus) Extracts Attenuate Alloxan-Induced Hyperglycemia and Oxidative Stress in Rats[J]. J Food Sci Technol, 2021, 9(4): 161-172
- [18] Deng S, Xia H. The Effect of Pregabalin on Chemokines in Patients with Neuropathic Pain[J]. Indian J Pharm Sci, 2021, 83(6): 164-168
- [19] Osborn J, Sahjpaul R, Varshney V. P.152 Efficacy of Dorsal Root Ganglion Stimulation for Post Surgical Neuropathic Pain [J]. Can J Neurol Sci, 2021, 48(3): S63
- [20] 刘芮村, 倪兵, 胡永生, 等. 脊髓背根入髓区毁损术治疗臂丛神经损伤后神经病理性疼痛的疗效及其影响因素分析(附 105 例报告) [J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36(4): 385-389
- [21] Jean-Martin B, Sotnikova T D, Gainetdinov R R, et al. Paradoxical striatal cellular signaling responses to psychostimulants in hyperactive mice[J]. J Biol Chem, 2021, 281(43): 32072-32080
- [22] Tobin D G, Lockwood M B, Kimmel P L, et al. Opioids for chronic pain management in patients with dialysis-dependent kidney failure. [J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(2): 113-128
- [23] O'Brien C B, Locklear C E, Glovak Z T, et al. Opioids cause dissociated states of consciousness in C57BL/6J mice [J]. J Neurophysiol, 2021, 126(4): 1265-1275
- [24] 詹静慧, 王佩佩, 崔振华, 等. 氧化苦参碱治疗小鼠胶原诱导性关节炎的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(22): 5895-5901
- [25] 敖胜福, 种朋贵. 基于炎症信号通路的生物碱治疗神经病理性疼痛的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(5): 1162-1168
- [26] Benavides R, Vsevolozhskaya O, Cattaneo S, et al. A functional polymorphism in the ATP - binding cassette B1 transporter predicts pharmacologic response to combination of nortriptyline and morphine in neuropathic pain patients [J]. Pain, 2020, 161(3): 61-629
- [27] Marucci G, Dal Ben D, Buccioni M, et al. Update on novel purinergic P2X3 and P2X2/3 receptor antagonists and their potential therapeutic applications [J]. Expert Opin Ther Pat, 2019, 29(12): 943-963
- [28] 李欣, 刘稀金, 张平, 等. 苦参碱对神经病理性疼痛大鼠 P2X2 和 P2X3 受体作用的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19): 3037-3040
- [29] Monti D, Salvioli S, Capri M, et al. Decreased susceptibility to oxidative stress-induced apoptosis of peripheral blood mononuclear cells from healthy elderly and centenarians [J]. Mech Ageing Dev, 2016, 121(1): 239-250
- [30] 曾财花, 方永青, 何志坚, 等. 苦参碱对放射性肺损伤大鼠氧化应激抑制作用的实验研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2021, 33(6): 90-93