

阿魏酸钠对神经病理痛大鼠痛觉的改善 及对 p38MAPK 信号通路的影响*

张爱霞 卢晶 吴饶平

(江西卫生职业学院基础学科部, 江西 南昌, 330052)

【摘要】 目的 研究阿魏酸钠对神经病理痛大鼠痛觉的改善作用及对 p38MAPK 信号通路的影响。方法 建立 SD 大鼠 CCI 模型, 将 40 只 SPF 级健康 SD 雄性大鼠分为假手术组、模型组、阿魏酸钠组、p38MAPK 抑制组, 每组 10 只。观察各组大鼠疼痛行为学、脊髓背角 5-HT、GABA 浓度及 p38MAPK、p-p38MAPK、CREB、p-CREB 蛋白变化。结果 阿魏酸钠组及 p38MAPK 抑制组建模后 MWT 及脊髓背角 5-HT、GABA 浓度均低于假手术组而高于模型组, TWL 短于假手术组而长于模型组, p-p38MAPK/p38MAPK、p-CREB/CREB 均高于假手术组而低于模型组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 阿魏酸钠组及 p38MAPK 抑制组上述指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 阿魏酸钠能抑制大鼠神经病理痛, 其机制可能与抑制 p38MAPK 信号通路的激活有关。

【关键词】 阿魏酸钠; 神经病理痛; p38 丝裂素活化蛋白激酶; 信号通路

【中图分类号】 R741.05 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2021.11.007

Effect of sodium ferulate on improving pain perception in rats with neuropathic pain and its influence on p38MAPK signal pathway

ZHANG Aixia, LU Jing, WU Raoping

(Department of Basic Discipline, Jiangxi Health Vocational College, Nanchang 330052, China)

【Abstract】 **Objective** To study the effect of sodium ferulate on improving pain perception in rats with neuropathic pain and its influence on p38MAPK signal pathway. **Methods** SD rats established CCI model, which were divided into sham operation group, model group, sodium ferulate group, and p38MAPK inhibition group. Observe the pain behavior, 5-HT, GABA concentration of spinal dorsal horn and the changes of p38MAPK, p-p38MAPK, CREB, and p-CREB protein in each group. **Results** The MWT and 5-HT, GABA concentrations in spinal dorsal horn in sodium ferulate group and p38MAPK inhibition group were lower than those in sham operation group but higher than those in model group. TWL was shorter than those in sham operation group but longer than those in model group and longer than those in model group, P-P38MAPK/p38MAPK and p-CREB / CREB were higher in sodium ferulate group and lower than those in model group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the above indicators between sodium ferulate group and p38MAPK inhibition group ($P > 0.05$). **Conclusion** Sodium ferulate can inhibit neuropathic pain in rats, and the mechanism may be related to the inhibition of p38MAPK signal pathway activation.

【Key words】 Sodium ferulate; Neuropathic pain; p38 mitogen-activated protein kinase; Signal pathway

神经病理痛是指中枢神经或外周神经系统病变引起的疼痛综合征, 以物理性的机械损伤、代谢或营养障碍、病毒感染、神经递质功能障碍为常见病因, 主要表现为自发性疼痛、痛觉过敏和痛觉超敏, 是慢性疼痛的常见类型^[1-3]。神经病理痛的发病机制尚未明确, 临床防治措施有限, 明确其发生机制、探索有效的治

疗方法是镇痛相关研究的热点。p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, MAPK) 是 MAPKs 家族成员, 参与细胞的生长、发育、细胞间功能同步等多种生理过程, 与炎症、应激反应的调控密切相关^[4-5]。研究显示, 在神经病理性大鼠脊髓中有 p38MAPK 表达和活性增高的情况^[6]。阿魏酸钠是中药中的有效单体成分, 具有镇痛、抗炎、清除自由基、增强免疫等作用, 在神经变性、心血管等疾病中有广

泛应用^[7-8]。研究证实,阿魏酸钠对大鼠炎症性疼痛及小鼠化学疼痛均有较好的镇痛作用,但其在神经病理痛中的作用机制仍需进一步明确^[9]。本研究通过分析阿魏酸钠对神经病理痛大鼠痛觉改善作用及对 p38MAPK 信号通路的影响,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 实验动物 SPF 级健康 SD 雄性大鼠 40 只,8 周龄,体质量 220~240 g,购于南通大学实验动物中心 [SCXK(苏)2014-0001]。本研究经实验动物管理与使用委员会 (institutional animal care and use committee, IACUC) 审核批准 (IACUC-20190105-01),实验动物使用按照 3R 原则给予人道的关怀。

1.2 试剂及仪器 阿魏酸钠 (大连美仑生物公司,纯度 $\geq 99\%$), p38MAPK 抑制剂 SB203580 (上海爱必信生物科技有限公司), BCA 蛋白定量分析试剂盒 (上海远慕生物科技有限公司), ECL 显影液 (美国 Thermo 公司), SP 免疫组化试剂盒 (武汉博士德生物公司), 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) ELISA 试剂盒 (合肥莱尔生物科技有限公司), 兔抗鼠 p38MAPK、cAMP 应答元件结合蛋白 (cAMP response element binding, CREB)、磷酸化 (phosphorylation, p)-p38MAPK、p-CREB 单抗及 HRP 标记的二抗 (美国 Abcam 公司), BME-410C 型全自动热痛刺激仪 (中国医学科学院生物研究所), BW-VonFrey 机械刺痛测试包 (上海软隆科技发展有限公司), Elx 800 酶标仪 (美国 Bio-Tek 公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 模型建立及分组干预 40 只 SD 雄性大鼠适应性饲养 1 周,根据体质量以随机数字表法分为假手术组、模型组、p38MAPK 抑制组、阿魏酸钠组,每组 10 只。坐骨神经结扎损伤 (chronic constriction injury, CCI) 模型建立^[10]: 4 组大鼠以硫喷妥钠 30 mg/kg 腹腔注射麻醉,无菌条件下切开大鼠左后肢大腿外侧皮肤,钝性分离坐骨神经,以 4-0 丝线结扎坐骨神经 4 道,每个结扎线间隔 1 mm,结扎过程中可见肢体轻微抽动,注意避免结扎过紧阻断神经外周血流,假手术组暴露坐骨神经后不予以结扎处理,完毕后逐层缝合,以疼痛行为学检测中机械性缩足反射阈值 (mechanical withdrawal threshold, MWT)、热缩足反射潜伏期 (thermal withdrawal latency, TWL) 较术前缩短为建模成功;排除术后后肢瘫痪、死亡鼠,模型组 1 只术后术肢瘫痪剔除。术后每组大鼠肌肉注射青霉素 8×10^4 U 预防感染,复苏后单笼喂养。p38MAPK 抑制组、阿魏酸钠组术后当天分别以 p38MAPK 抑制

剂 SB203580 1 mg/kg、阿魏酸钠 50 mg/kg,按 2 mL/kg 体质量腹腔注射,1 次/d,连续 7 d,假手术组和手术组则予以注射等量生理盐水。

1.3.2 机械诱发痛检测 分别于建模前 1 天及建模后 1、3、7 天固定时间段使用 BW-VonFrey 机械刺痛测试包检测大鼠左后肢 MWT。将大鼠置于底部有金属网的有机玻璃箱中,适应 15 min 后,以 VonFrey 丝刺激左后肢足底 5 s,刺激强度以触丝弯曲为准,按照 up-down 法,选择 8 根 VonFrey 丝,折力分别为 0.6、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0、15.0 g,以引起抬足或舔足反射的最小刺激折力为 MWT,首先以 0.6 g 力度刺激,若该力度不足以引起抬足或舔足行为则逐级加大力度,测定 3 次取平均值。

1.3.3 热刺激诱发痛检测 机械诱发痛阈检测后应用 BME-410A 热辐射疼痛刺激仪检测各组大鼠左后肢 TWL,有机玻璃箱置于 3 mm 厚度的玻璃板上,以 BME-410C 型全自动热痛刺激仪照射大鼠足底,调节刺激光源强度为 55℃,开始照射至大鼠抬腿回避时间为 TWL,设置自动切断时间为 25 s 避免组织灼伤,测定 3 次取平均值。

1.3.4 组织取材及大鼠脊髓背角 5-HT、GABA 浓度检测 建模后第 7 天疼痛行为学检测后处死大鼠,在冰台上快速取脊背左侧 L₄₋₆ 脊髓背角组织,保存于 -80℃ 冰箱中备用。ELISA 法检测脊髓背角 5-HT、GABA 浓度:取低温保存的大鼠脊髓背角组织 0.1 g,置于研钵中,分 3 次加液氮反复研磨成粉末,加入 PBS 缓冲液 1 mL,充分匀浆,取上层清液,按照 ELISA 试剂盒步骤操作,使用酶标仪于 450 nm 波长处检测光密度值,计算 5-HT、GABA 浓度。

1.3.5 p38MAPK、p-p38MAPK、CREB、p-CREB 蛋白相对表达量检测 Western blot 检测 p38MAPK、p-p38MAPK、CREB、p-CREB 蛋白相对表达量:取低温保存的脊髓背角组织,提取总蛋白,BCA 试剂盒进行蛋白定量,10% SDS-PAGE 电泳,电转仪转膜 3 h,加入脱脂奶粉室温封闭 2 h, PBS 洗涤后加入一抗 (1:800 稀释),摇床 4℃ 孵育过夜,含吐温的 TBS 洗涤,加入二抗 (1:1 000 稀释),常温孵育 2 h,化学发光显色,暗室中曝光,使用凝胶成像系统拍照,Image J 软件分析灰度值,以 p38MAPK、p-p38MAPK、CREB、p-CREB 蛋白与内参 β -actin 灰度值比值表示蛋白相对表达量。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多样本计量资料比较采用单因素方差分析,两两样本比较采用 SNK-*q* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠不同时间 MWT 比较 建模后 1、3、7 d 与假手术组比较, p38MAPK 抑制组、阿魏酸钠组、模型组的 MWT 下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 p38MAPK 抑制组、阿魏酸钠组比较, 模型组建模后 1、3、7 d 的 MWT 下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与建模前 1 d 比较, p38MAPK 抑制组、阿魏酸钠组、模型组建模后 1、3、7 d 的 MWT 下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 假手术组的 MWT 建模前后随时间的延长无明显变化 ($P > 0.05$), p38MAPK 抑制组、阿魏酸钠组的 MWT 建模后随时间的延长无明显变化 ($P > 0.05$), 模型组的 MWT 随时间的延长而下降 ($P < 0.05$), 见图 1。

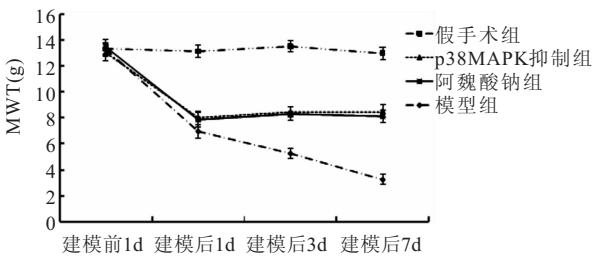


图 1 不同时间点 MWT 变化

Figure 1 MWT changes at different time points

2.2 大鼠不同时间 TWL 比较 建模后 1、3、7 d 与假手术组比较, p38MAPK 抑制组、阿魏酸钠组、模型组的 TWL 缩短, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 p38MAPK 抑制组、阿魏酸钠组比较, 模型组建模后 1、3、7 d 的 TWL 缩短, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与建模前 1 d 比较, p38MAPK 抑制组、阿魏酸钠组、模型组建模后 1、3、7 d 的 TWL 缩短, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 假手术组的 TWL 建模前后随时间的延长无明显变化 ($P > 0.05$), p38MAPK 抑制组、阿魏酸钠组的 TWL 建模后随时间的延长无明显变化 ($P > 0.05$), 模型组的 MWT 随时间的延长而缩短 ($P < 0.05$), 见图 2。

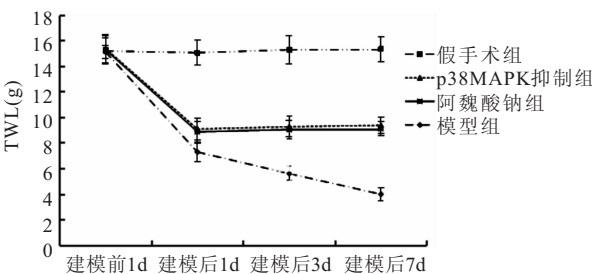


图 2 不同时间点 TWL 变化

Figure 2 TWL changes at different time points

2.3 大鼠脊髓背角 5-HT、GABA 浓度比较 大鼠脊

髓背角组间 5-HT、GABA 浓度比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 与假手术组比较, p38MAPK 抑制组、阿魏酸钠组、模型组的 5-HT、GABA 浓度更低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 p38MAPK 抑制组、阿魏酸钠组比较, 模型组的 5-HT、GABA 浓度更低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); p38MAPK 抑制组与阿魏酸钠组 5-HT、GABA 浓度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 大鼠脊髓背角 5-HT、GABA 浓度比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Table 1 Comparison of 5-HT and GABA concentrations in the spinal dorsal horn of rats

组别	n	5-HT	GABA
假手术组	10	40.21 ± 3.87	28.69 ± 2.01
p38MAPK 抑制组	10	32.01 ± 3.20 ^①	23.25 ± 2.42 ^①
阿魏酸钠组	10	31.58 ± 3.45 ^①	23.57 ± 2.57 ^①
模型组	9	15.32 ± 2.75 ^{①②③}	19.33 ± 1.85 ^{①②③}
F		90.076	28.023
P		<0.001	<0.001

注: 与假手术组比较, ① $P < 0.05$; 与 p38MAPK 抑制组比较, ② $P < 0.05$; 与阿魏酸钠组比较, ③ $P < 0.05$

2.4 大鼠脊髓背角 p38MAPK、p-p38MAPK、CREB、p-CREB 蛋白表达情况比较 大鼠脊髓背角组间 p-p38MAPK/p38MAPK、p-CREB/CREB 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 与假手术组比较, p38MAPK 抑制组、阿魏酸钠组、模型组的 p-p38MAPK/p38MAPK、p-CREB/CREB 更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 p38MAPK 抑制组、阿魏酸钠组比较, 模型组的 p-p38MAPK/p38MAPK、p-CREB/CREB 更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); p38MAPK 抑制组与阿魏酸钠组 p-p38MAPK/p38MAPK、p-CREB/CREB 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2、图 3。

表 2 大鼠脊髓背角 p-p38MAPK/p38MAPK、p-CREB/CREB 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of p-p38MAPK / p38MAPK, p-CREB / CREB in the spinal dorsal horn of rats

组别	n	p-p38MAPK/p38MAPK	p-CREB/CREB
假手术组	10	0.20 ± 0.05	0.09 ± 0.03
p38MAPK 抑制组	10	0.51 ± 0.08 ^①	0.35 ± 0.05 ^①
阿魏酸钠组	10	0.49 ± 0.07 ^①	0.32 ± 0.06 ^①
模型组	9	0.91 ± 0.10 ^{①②③}	0.72 ± 0.08 ^{①②③}
F		137.274	195.367
P		<0.001	<0.001

注: 与假手术组比较, ① $P < 0.05$; 与 p38MAPK 抑制组比较, ② $P < 0.05$; 与阿魏酸钠组比较, ③ $P < 0.05$

3 讨论

疼痛是机体受到刺激时出现的伤害性感觉, 涉及复杂的生理心理机制, 可分为伤害性和神经病理性^[11-12]。伤害性疼痛多在伤害性刺激消失后随之消

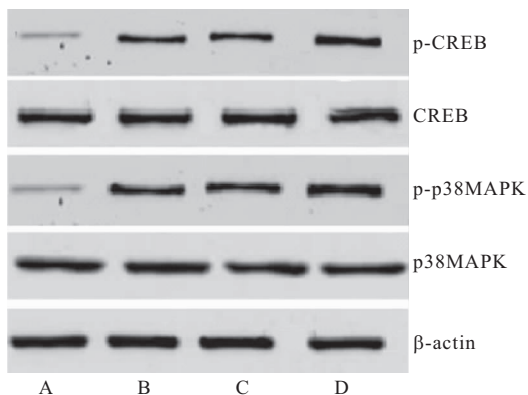


图 3 蛋白免疫印记图

Figure 3 Protein immunoblot

注: A. 假手术组; B. 模型组; C. p38MAPK 抑制组; D. 阿魏酸钠组

失或缓解,而神经病理痛多为慢性顽固性疼痛,如神经受压、糖尿病神经痛、带状疱疹后神经痛、腰腿痛等有神经系统参与的慢性疼痛,具有迁延、反复发作的特点^[13-14]。目前化学药物是治疗疼痛的主要手段,阿片类药物、水杨酸类、非甾体类等镇痛药物存在依赖性、呼吸抑制、胃肠道刺激等缺陷。随着现代中医学的发展,止痛类中药草因毒副作用小、止痛效果好等优势获得认可。阿魏酸钠为桂皮酸衍生物,在当归、川芎、酸枣仁、桃仁等活血止痛类中草药中的有效成分,其镇痛作用被证实,但关于对神经病理痛的相关研究较少。本研究通过建立神经病理痛大鼠模型,并以阿魏酸钠干预,探讨阿魏酸钠对神经病理痛的痛觉改善作用及机制,以期对神经病理痛的治疗及药物研发提供参考。

阿魏酸钠作为血止痛类中草药中的有效成分,在血管性疾病及疼痛类疾病治疗中有广泛应用,能抑制血小板的聚集和血管平滑肌痉挛,改善微循环,并有抗炎、免疫调节、解痉、止痛和增强免疫等作用^[15]。研究显示,阿魏酸钠能改善糖尿病周围神经病变,并可抑心肌细胞的重塑^[16]。脊髓背角是疼痛信息传递和整合的初级中枢,此部位神经元的敏感化可直接易化疼痛信号传递至大脑,产生痛觉敏化^[17]。5-HT 是参与机体痛觉下行通路镇静机制中的主要神经活性物质^[18]。GABA 是脊髓中间神经元突触释放的抑制性神经递质,神经细胞结构功能的改变和重塑可导致 GABA 的释放减少,削弱对伤害性信息的抑制作用,产生疼痛^[19]。在内源性痛觉下行调控系统中 GABA 通过 5-HT 能下行投射纤维在脊髓中发挥镇痛作用^[20]。本研究中阿魏酸钠组建模后的 MWT 低于假手术组而高于模型组, TWL 短于假手术组而长于模型组,提示阿魏酸钠能减轻减轻 CCI 模型大鼠机械超

敏和热痛过敏;且阿魏酸钠组脊髓背角 5-HT、GABA 的含量低于假手术组而高于模型组,证实阿魏酸钠能提高脊髓背角 5-HT、GABA 的含量,增加对伤害性感觉系统的抑制作用,参与中枢神经的镇痛。

p38MAPK 信号通路是细胞内外信息交流的重要通路,参与细胞的生长、分裂、死亡等多种生物学功能,可在伤害性刺激、生长因子及炎症介质等因素影响下被激活,参与多种神经病理痛的形成^[21-22]。研究显示,p38MAPK 可在慢性神经病理痛状态下被激活,参与慢性神经病理痛的产生和维持^[23]。磷酸化的 p38MAPK 能作用于下游磷脂酶 A2 和过氧化酶 2 生成前列腺素物质,发生痛觉过敏。CREB 属于核内转录因子,是细胞内激酶的底物,可由活化的 p38MAPK 激活,启动靶蛋白的基因转录,促进自发性疼痛、痛觉过敏、痛觉超敏的产生^[24]。朱春燕等研究证实,活化的 P38MAPK 信号通路参与大鼠骨癌痛痛觉过敏的发生^[25]。另有研究显示,阿魏酸钠可通过抑制 p38MAPK 信号通路的活化,下调炎症级联反应^[26]。本研究结果中,p38MAPK 抑制组建模后的 MWT 及脊髓背角 5-HT、GABA 浓度均低于假手术组而高于模型组, TWL 短于假手术组而长于模型组,说明 p38MAPK 信号通路参与神经病理痛的发生;此外阿魏酸钠组及 p38MAPK 抑制组 p-p38MAPK/p38MAPK、p-CREB/CREB 均高于假手术组而低于模型组,而阿魏酸钠组与 p38MAPK 抑制组比较无统计学差异,说明阿魏酸钠可能通过抑制 p38MAPK 信号通路的活化,改善神经病理痛。

4 结论

阿魏酸钠能改善神经病理痛大鼠的痛阈,提高脊髓背角 5-HT、GABA 的含量,其机制可能与抑制 p38MAPK 信号通路的活化有关,可考虑将阿魏酸钠作为神经病理痛治疗药物进行研发。关于阿魏酸钠是否可通过其他信号通路对神经病理痛产生影响,仍需进一步深入研究。

【参考文献】

- [1] WIDERSTRÖM-NOGA E. Neuropathic Pain and Spinal Cord Injury: Phenotypes and Pharmacological Management [J]. *Drugs*, 2017, 77(9):967-984.
- [2] ST JOHN SMITH E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain [J]. *J Neurol*, 2018, 265(2):231-238.
- [3] 房军帆, 王思思, 孙海祥, 等. 抑制外周神经元 PAR2-PKA/PKCε 通路对痛转化模型大鼠痛阈的影响[J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(1):13-19.
- [4] FENINI G, GROSSI S, GEHRKE S, et al. The p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Critically Regulates Human Keratinocyte Inflammasome Activation[J]. *J Invest Dermatol*, 2018,

- 138(6):1380-1390.
- [5] LIU R, XU X, XU Y, *et al.* Pulsed radiofrequency on dorsal root ganglion relieved neuropathic pain associated with downregulation of the spinal interferon regulatory factor 8, microglia, p38MAPK expression in a CCI rat model [J]. *Pain Physician*, 2018, 21(4):E307-E322.
- [6] SUN S, DU X, XU M, *et al.* Anti-exudation effects of sodium ferulate and oxymatrine combination via modulation of aquaporin 1 [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2):1837-1845.
- [7] XU S H, YIN M S, LIU B, *et al.* Tetramethylpyrazine-2'-O-sodium ferulate attenuates blood-brain barrier disruption and brain oedema after cerebral ischemia/reperfusion [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2017, 36(7):670-680.
- [8] ZHANG Q, CHEN Z W, ZHAO Y H, *et al.* Bone marrow stromal cells combined with sodium ferulate and n-butylidenephthalide promote the effect of therapeutic angiogenesis via advancing astrocyte-derived trophic factors after ischemic stroke [J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(2):229-242.
- [9] 姜红, 张姝梅. 阿魏酸钠联合人参皂苷 Rg1 镇痛作用及其机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(20):155-159.
- [10] 梁冰, 董铁立. miR-19a 对慢性压迫性损伤大鼠神经病理性疼痛的影响及其机制 [J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(7):590-595.
- [11] FINNERUP N B. Neuropathic pain and spasticity: intricate consequences of spinal cord injury [J]. *Spinal Cord*, 2017, 55(12):1046-1050.
- [12] 李岩, 冯晨, 宁美, 等. 血管紧张素 II 受体拮抗剂 EMA401 作用于神经病理性疼痛模型大鼠的行为学评估及镇痛效应机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(12):1909-1914.
- [13] GALOR A, MOEIN H R, LEE C, *et al.* Neuropathic pain and dry eye [J]. *Ocul Surf*, 2018, 16(1):31-44.
- [14] 林斯好, 陈若文, 杨妹, 等. 中枢神经系统神经胶质细胞对神经病理性疼痛的调节作用 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(14):198-201.
- [15] KNEZEVIC N N, TVERDOHLEB T, NIKIBIN F, *et al.* Management of chronic neuropathic pain with single and compounded topical analgesics [J]. *Pain Manag*, 2017, 7(6):537-558.
- [16] 李晓雯, 李艳丽, 陈思思, 等. 阿魏酸钠与弥可保治疗糖尿病周围神经病变模型大鼠心肌 TGF 和 CTGF 表达的研究 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(4):455-458.
- [17] 李凌超, 朱梦叶, 吴艳盈, 等. 大鼠脊髓背角胶状质神经元去极化反跳参与大鼠慢性神经病理性疼痛 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(8):575-580.
- [18] DU J, YU Y, QIU L, *et al.* Palmatine plays a role in sedation and hypnosis by increasing 5-hydroxytryptamine [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2019, 65(4):69-75.
- [19] 甘雨, 马进, 乔敏, 等. 安神脐贴对实验性失眠模型大鼠自主活动及血清 GABA、NE 含量的影响 [J]. *实验动物科学*, 2018, 35(4):49-52+59.
- [20] 杨冯睿, 易汉, 陈素昌, 等. 神经病理性痛大鼠杏仁核神经肽 S 与脊髓背角 5-HT 和 GABA 的关系 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(12):1446-1449.
- [21] LI C, DENG T, SHANG Z, *et al.* Blocking TRPA1 and TNF- α signal improves bortezomib-Induced neuropathic pain [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(5):2098-2110.
- [22] 钟海波, 郭祥, 黄琳惠. 葛根素通过 ERK1/2 和 p38 MAPK 信号通路刺激成骨分化和骨形成的机制 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(2):84-89.
- [23] ZHAO B, PAN Y, WANG Z, *et al.* Intrathecal administration of tTempol reduces chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats by increasing SOD activity and inhibiting NGF expression [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(6):893-906.
- [24] XU F, ZHAO X, LIU L, *et al.* Perturbing NR2B-PSD-95 interaction relieves neuropathic pain by inactivating CaMKII-CREB signaling [J]. *Neuroreport*, 2017, 28(13):856-863.
- [25] 朱春燕, 何超杰, 姚明, 等. 骨痛瘤大鼠脊髓趋化因子受体 2 与 P38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(4):289-293.
- [26] 汪莲, 谢敏, 况菊, 等. NALP3 炎性复合体及 p38MAPK 信号通路在氧化应激中的作用及阿魏酸钠的干预机制 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(2):209-214.

(收稿日期: 2020-04-02; 修回日期: 2021-04-27; 编辑: 张翰林)