

TGFβ1/Smad3 信号通路在帕瑞昔布钠对 CCI 模型大鼠神经病理性疼痛影响中的作用

刘建辉¹ 张帮建² 李定海¹

(1. 攀枝花市仁和区人民医院麻醉科, 四川 攀枝花 617061; 2. 攀枝花市中心医院麻醉科, 四川 攀枝花 617067)

【摘要】 目的 探讨转化生长因子 β1(TGFβ1)/Smad3 信号通路在帕瑞昔布钠缓解大鼠神经病理性疼痛中的作用机制。**方法** 40 只 SD 大鼠随机分为假手术组(SC 组)、神经病理性疼痛组(CCI 组)、帕瑞昔布钠组(PAR 组)、帕瑞昔布钠+TGFβ1 抑制剂 1D11 组(1D11 组), 每组各 10 只。通过慢性坐骨神经结扎制备大鼠神经病理性疼痛模型, PAR 组在造模后给予 10 mg/kg 的帕瑞昔布钠腹腔注射, 连续给药 7 天; 1D11 组在造模后给予 10 mg/kg 的帕瑞昔布钠与 1 mg/kg 的 1D11 腹腔注射, 连续给药 7 天。在术前 1d、术后 3、7、14d 时, 检测各组大鼠的机械痛阈和热痛阈; 蛋白质免疫印迹检测 TGFβ1/Smad3 信号通路的表达; 免疫荧光染色检测钙离子接头蛋白-1(Iba-1)蛋白的表达; 实时荧光定量 PCR 检测白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的水平。**结果** 与 CCI 组相比较, PAR 组在术后 3d、7d、14d 时机械痛阈与热痛阈均升高, 脊髓背角组织中 TGFβ1、p-Smad3 表达水平升高, Iba-1 荧光强度明显减弱, IL-1β、IL-6、TNF-α 水平降低, 差异均具有统计学意义(P<0.05)。1D11 可以不同程度的抑制帕瑞昔布钠的上述保护效应。**结论** 帕瑞昔布钠可以缓解大鼠神经病理性疼痛, 抑制小胶质细胞活化, 降低炎症因子表达水平, 该治疗效应可能与激活 TGFβ1/Smad3 信号通路有关, 为帕瑞昔布钠的临床治疗提供了新的理论基础。

【关键词】 帕瑞昔布钠; 神经病理性疼痛; 慢性坐骨神经结扎损伤; 转化生长因子 β1; 小胶质细胞; 炎症

【中图分类号】 R441.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2021. 11. 009

The role of TGFβ1/Smad3 signaling pathway in the effect of parecoxib on neuropathic pain in CCI model rats

LIU Jianhui¹, ZHANG Bangjian², LI Dinghai¹

(1. Department of Anesthesiology, Renhe District People's Hospital of Panzhihua, Panzhihua 617061, Sichuan, China;

2. Department of Anesthesiology, Central Hospital of Panzhihua, Panzhihua 617067, Sichuan, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the mechanism of transforming growth factor β1 (TGFβ1)/Smad3 signaling pathway in parecoxib in relieving neuropathic pain in rats. **Methods** Forty SD rats were randomly divided into sham operation group (SC group), neuropathic pain group (CCI group), parecoxib group (PAR group), parecoxib+TGFβ1 inhibitor 1D11 group (1D11 group) (n=10). A rat model of neuropathic pain was constructed by chronic sciatic nerve constriction injury. After modeling, the PAR group was given 10 mg/kg parecoxib intraperitoneally for 7 consecutive days. The 1D11 group was given 10 mg/kg parecoxib and 1 mg/kg 1D11 intraperitoneally for 7 consecutive days. At 1d before surgery, 3, 7, and 14 days after surgery. The mechanical pain threshold and thermal pain threshold were measured. Western blot was used to detect the expression of TGFβ1/Smad3 signaling pathway. Immunofluorescence staining was used to detect the expression of ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba-1) protein. Real-time quantitative PCR was used to detect the levels of interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-α (TNF-α). **Results** Compared with CCI group, the mechanical pain threshold and thermal pain threshold in par group increased at 3D, 7d and 14d after operation, and TGF in spinal dorsal horn tissue increased β 1. The expression level of P Smad3 increased, the fluorescence intensity of IBA 1 decreased significantly, and IL 1 β, IL-6, TNF- α The level decreased, and the difference was statistically significant (P < 0.05). 1d11 can inhibit the above protective effects of parecoxib sodium to varying degrees. **Conclusion** Parecoxib can alleviate neuropathic pain, inhibit the activation of microglia and reduce the expression of inflammatory factors. This therapeutic effect may be related to the activation of TGFβ1/Smad3 signaling pathway, which provides a new theoretical basis for the clinical treatment of parecoxib.

【Key words】 Parecoxib; Neuropathic pain; Chronic sciatic nerve constriction injury; Transforming growth factor β 1; Microglia; Inflammation

神经病理性疼痛是以异常性疼痛、痛觉过敏和自发性疼痛为特征的一种慢性神经系统疾病,发病率约为 3.3%~17.9%^[1]。神经病理性疼痛主要是由物理性伤害、感染和自身免疫等因素引起的神经损伤或功能障碍导致,严重影响患者的健康和生活质量,且目前仍然缺乏有效的治疗方法。研究发现,帕瑞昔布钠是一种环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的高选择性抑制剂,通过抑制花生四烯酸向前列腺素转化,从而降低神经炎症,对于神经病理性疼痛具有较好的缓解作用,但是其作用机制尚缺乏研究^[2-3]。多项研究证实,转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF β 1)可以有效的抑制小胶质细胞增殖和活化,下调神经炎症水平^[4-5]。因此,本研究认为 TGF β 1 及下游的 Smad3 信号通路可能通过抑制小胶质细胞介导的神经炎症,从而在神经病理性疼痛中发挥负调节效应,并证实帕瑞昔布钠通过激活 TGF β 1/Smad3 信号通路缓解大鼠神经病理性疼痛,为帕瑞昔布钠的临床治疗提供了新的理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组 SPF 级健康雄性 SD 大鼠 40 只,8~12 周龄,体重 180~220g,购于上海斯莱克实验动物有限责任公司。饲养条件:室内温度 22~24℃,相对湿度 50%~60%,自然照明,自由饮食和饮水,定时更换垫料和笼具,适应性饲养 1 周。将 SD 大鼠按照随机数字表法分为假手术组(SC 组)、神经病理性疼痛组(CCI 组)、帕瑞昔布钠组(PAR 组)、帕瑞昔布钠+TGF β 1 抑制剂 1D11 组(1D11 组)4 组,每组各 10 只。本研究对大鼠的处置符合动物伦理要求,并经医院伦理委员会审核同意。

1.2 大鼠神经病理性疼痛模型的构建 参照文献报道^[6]通过慢性坐骨神经结扎(chronic sciatic nerve constriction injury, CCI)制备大鼠神经病理性疼痛模型。采用 10%的水合氯醛腹腔注射诱导大鼠麻醉,俯卧位固定,剃去右大腿的毛发并消毒,沿股骨外侧纵向切开皮肤,钝性分离肌层,将坐骨神经主干游离出约 7 mm,采用 4-0 铬制肠线分别环扎 4 道,间隔约 1 mm,结扎后可见小腿肌肉轻度颤动,将肌肉与皮肤逐层缝合。

1.3 各组处理方法 SC 组仅游离坐骨神经,不进行结扎,CCI 组、PAR 组与 1D11 组均行神经病理性疼痛造模。PAR 组在造模后给予 10 mg/kg 的帕瑞昔布钠(4 mg/mL,美国 Pfizer 公司,批号 85820012)腹腔注

射,连续 7 天,给药剂量与时间根据文献报道与预实验确定^[3,7]。1D11 组在造模后给予 10 mg/kg 的帕瑞昔布钠与 1 mg/kg 的 1D11(0.4 mg/mL,美国 R&D Systems 公司, MAB1835)腹腔注射,连续 7 天。SC 组、CCI 组则给予同体积的生理盐水腹腔注射。

1.4 行为学检测机械痛阈和热痛阈 分别在术前 1 天(首次给药前 1 天)、术后 3 天(首次给药后 3 天)、术后 7 天(首次给药后 7 天)、术后 14 天(首次给药后 14 天)时,对各组大鼠的机械痛阈和热痛阈进行检测。

①机械痛阈:将大鼠放置于金属的网格笼子中 30 min,使其适应实验环境后,采用 Electronic von Frey 触觉测痛仪(美国 IITC 公司, Series 2392)对大鼠的右足底中部进行刺激,当大鼠出现舔足、缩足、抬足等躲避动作时记录刺激力度,即为机械痛阈,每只大鼠重复测量 3 次,每次间隔时间大于 10 s,取平均值。②热痛阈:将大鼠放置于透明的玻璃箱子中 30 min,使其适应实验环境后,采用热测痛仪(美国 IITC 公司, Series 8)对大鼠的右足底中部进行照射,当大鼠出现舔足、缩足、抬足等躲避动作时记录照射时间,即为热痛阈,每只大鼠重复测量 3 次,每次间隔时间 5 min,取平均值。

1.5 蛋白质免疫印迹检测 TGF β 1/Smad3 信号通路的表达 在术后 14d 完成行为学检测后,腹腔注射 10%水合氯醛 300 mg/kg 麻醉,将大鼠断头处死,分离手术侧 L4-6 节段的脊髓背角组织。加入 RIPA 裂解液(上海碧云天生物技术有限公司, P0013)对组织进行匀浆,4℃下 12000 r/min 离心 10 min,留取上清液,保存于-80℃冰箱。采用 BCA 蛋白定量试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司, P0012)测定蛋白浓度,取 30 μ g 总蛋白进行聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,将目的蛋白电转膜至 PVDF 膜,5%的脱脂奶粉室温封闭 2 h,加入一抗 4℃过夜孵育,抗体浓度分别为:兔抗鼠 TGF β 1(1 μ g/mL,英国 Abcam 公司, ab92486)、兔抗鼠 p-Smad3(0.5 μ g/mL,英国 Abcam 公司, ab52903)、兔抗鼠 GAPDH(0.5 μ g/mL,英国 Abcam 公司, ab9485)。次日, TBST 洗涤 3 次后,加入辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗(0.4 μ g/mL,英国 Abcam 公司, ab6721),室温避光孵育 1 h, ECL 显色后曝光拍照。使用 Image Pro Plus 6.0 软件测定各条带的灰度值,将对照组中目的蛋白与 GAPDH 的灰度值之比作为 1。

1.6 免疫荧光染色检测钙离子接头蛋白-1(Iba-1)蛋白的表达 采用 4%的多聚甲醛对脊髓背角组织进行

4℃ 过夜固定,再使用 30% 的蔗糖 4℃ 过夜脱水。将样本放入标本托中,加入 OCT 包埋剂(美国 Sakura 公司),液氮速冻后,放入-80℃ 冰箱中保存。使用冰冻切片机对组织样本进行连续切片,制作 10 μm 厚的冰冻切片,裱于防脱载玻片上。切片用 PBS 漂洗 1 次,然后用含有 0.3% Triton X-100 的 5% 山羊血清封闭液室温孵育 1 h,吸去血清,滴加兔抗鼠 Iba-1 抗体(6.32 μg/mL,英国 Abcam 公司,ab178847)4℃ 过夜孵育。PBS 漂洗 3 次,滴加 Alexa Fluor® 488 标记的山羊抗兔二抗(2 μg/mL,英国 Abcam 公司,ab150077)室温避光孵育 1 h,PBS 漂洗 3 次,滴加含 DAPI 的抗荧光淬灭封片剂(北京中杉金桥生物技术有限公司)进行封片,荧光显微镜下观察和拍照。使用 Image Pro Plus 6.0 软件测定各组 Iba-1 的荧光强度值,将对照组的荧光强度值作为 1 进行比较。

1.7 实时荧光定量 PCR 检测炎症因子的水平 使用 TRIzol 提取试剂(美国 Invitrogen 公司,15596018)从脊髓背角组织中提取总 RNA,超微量分光光度计(美国 Thermo 公司,NanoDrop 2000)检测 RNA 浓度及 OD260/280(1.8~2.1)。使用 SuperScript™ First-Strand Synthesis System(美国 Invitrogen 公司,11904018)进行逆转录,反应条件:25℃,10 min;42℃,5 min;70℃,15 min;4℃。使用 Fast SYBR Green Master Mix(美国 Applied Biosystems 公司,4385614)进行定量 PCR,反应条件:95℃ 预变性 30 s;95℃ 变性 5 s,60℃ 退火 30 s,循环 40 次;95℃,15 s;60℃,60 s;

95℃,15 s。使用 2^{-ΔΔCT} 法分析结果,引物合成于上海生工生物工程股份有限公司,具体序列,见表 1。

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequence

基因	序列
IL-1β	上游引物 5'-GAAATGCCACCTTTTGACAGTG-3'
	下游引物 5'-TGGATGCTCTCATCAGGACAG-3'
IL-6	上游引物 5'-CTGCAAGAGACTTCCATCCAG-3'
	下游引物 5'-AGTGGTATAGACAGGTCTGTTGG-3'
TNF-α	上游引物 5'-CAGGCGGTGCCTATGTCTC-3'
	下游引物 5'-CGATCACCCCGAAGTTCAGTAG-3'
GAPDH	上游引物 5'-AATGGATTGGACGCATTGGT-3'
	下游引物 5'-TTTGCCTGGTACGTGTTGAT-3'

1.8 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠机械痛阈和热痛阈的比较 各组大鼠在术前 1d 时机械痛阈与热痛阈比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与 SC 组相比较,CCI 组在术后 3d、7d、14d 时机械痛阈与热痛阈均降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);与 CCI 组相比较,PAR 组在术后 3d、7d、14d 时机械痛阈与热痛阈均升高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);与 PAR 组比较,1D11 组在术后 3d、7d、14d 时机械痛阈与热痛阈降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2、图 1。

表 2 各组大鼠机械痛阈和热痛阈的比较

Table 2 Comparison of mechanical pain threshold and thermal pain threshold among various groups

组别	机械痛阈(g)				热痛阈(s)			
	术前 1d	术后 3d	术后 7d	术后 14d	术前 1d	术后 3d	术后 7d	术后 14d
SC 组	45.28±3.65	42.33±3.07	44.58±2.65	44.92±2.88	14.76±1.20	14.10±1.64	14.35±1.13	14.68±1.51
CCI 组	45.06±3.19	19.29±2.14 ^①	23.40±2.98 ^①	24.67±3.25 ^①	14.35±1.37	7.36±1.21 ^①	7.74±0.98 ^①	8.19±1.05 ^①
PAR 组	45.71±2.82	26.15±3.62 ^{①②}	32.70±3.55 ^{①②}	42.63±4.16 ^②	14.90±1.14	10.28±1.57 ^{①②}	11.09±1.73 ^{①②}	12.44±1.45 ^{①②}
1D11 组	44.67±3.24	23.04±2.77 ^{①②③}	26.58±4.04 ^{①②③}	30.91±3.65 ^{①②③}	14.62±1.38	8.93±1.09 ^{①②③}	9.40±0.92 ^{①②③}	9.98±1.03 ^{①②③}
F	0.180	118.400	77.910	74.800	0.338	42.510	52.470	49.160
P	0.910	<0.001	<0.001	<0.001	0.798	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 SC 组相比较,① $P < 0.05$;与 CCI 组相比较,② $P < 0.05$;与 PAR 组相比较,③ $P < 0.05$

2.2 各组大鼠 TGFβ1/Smad3 信号通路表达水平的比较 SC 组和 CCI 组脊髓背角组织中 TGFβ1、p-Smad3 表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与 CCI 组相比较,PAR 组脊髓背角组织中 TGFβ1、p-Smad3 表达水平升高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);与 PAR 组比较,1D11 组脊髓背角组织中 TGFβ1、p-Smad3 表达水平降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。

2.3 各组大鼠小胶质细胞活化程度的比较 与 SC 组相比较,CCI 组脊髓背角组织中 Iba-1 荧光强度明显增强;与 CCI 组相比较,PAR 组脊髓背角组织中 Iba-1 荧光强度明显减弱;与 PAR 组比较,1D11 组脊髓背角组织中 Iba-1 荧光强度明显增强,见图 3。

2.4 各组大鼠炎症因子水平的比较 与 SC 组相比较,CCI 组脊髓背角组织中 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平升高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);与 CCI 组相比

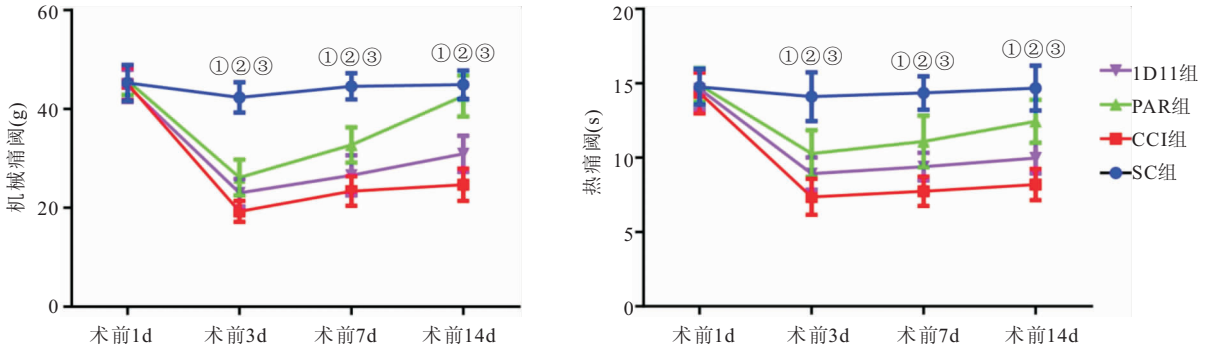


图 1 各组大鼠机械痛阈和热痛阈的比较

Figure 1 Comparison of mechanical pain threshold and thermal pain threshold among various groups

注:1D11 组与 SC 组相比较,① $P < 0.05$;1D11 组与 CCI 组相比较,② $P < 0.05$;1D11 组与 PAR 组相比较,②③ $P < 0.05$

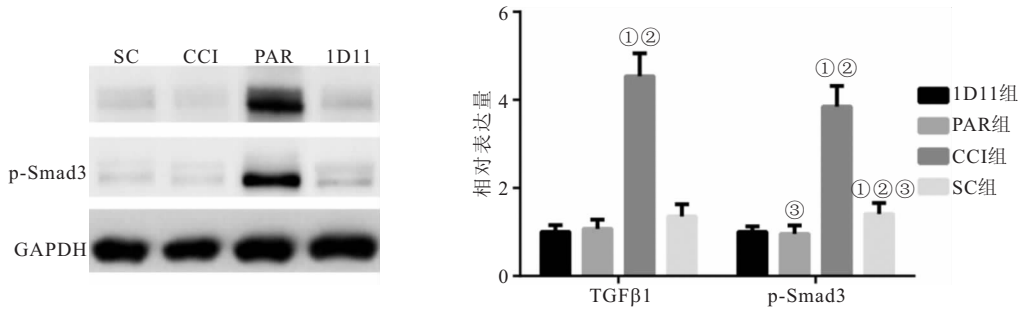


图 2 蛋白质免疫印迹检测 TGFβ1/Smad3 信号通路的表达

Figure 2 Western blot was used to detect the expression of TGFβ1/Smad3 signaling pathway

注:与 SC 组相比较,① $P < 0.05$;与 CCI 组相比较,② $P < 0.05$;与 PAR 组相比较,③ $P < 0.05$

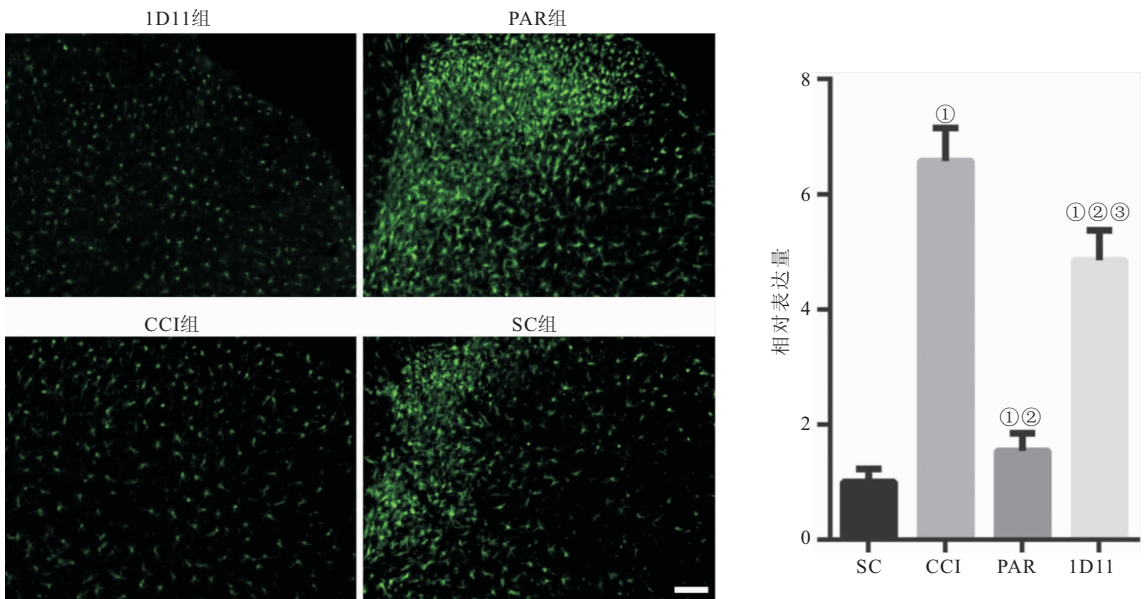


图 3 免疫荧光染色检测 Iba-1 的表达(标尺:100 μm)

Figure 3 Immunofluorescence staining was used to detect the expression of Iba-1

注:与 SC 组相比较,① $P < 0.05$;与 CCI 组相比较,② $P < 0.05$;与 PAR 组相比较,③ $P < 0.05$

较,PAR 组脊髓背角组织中 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);与 PAR 组比较,1D11 组脊髓背角组织中 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平升高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见图 4。

3 讨论

目前有多种治疗神经病理性疼痛的药物,包括非甾体类抗炎药、阿片类药物、抗惊厥药、抗抑郁药等,但是将近三分之二的患者对这些治疗均无反应,被认

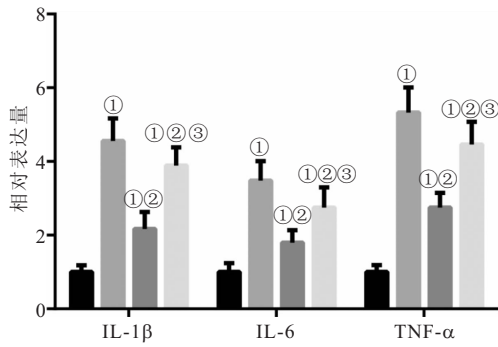


图 4 各组大鼠炎症因子水平的比较

Figure 4 Comparison of the levels of inflammatory factors among various groups

注:与 SC 组相比较,① $P < 0.05$;与 CCI 组相比较,② $P < 0.05$;与 PAR 组相比较,③ $P < 0.05$

为具有治疗抵抗力^[8]。治疗药物研发的不理想与病理机制的复杂性密切相关^[9-10]。中枢敏化是解释疼痛诱发的主要机制,表现为突触数量的升高及突触传递的长时程增强^[11]。近年来,学界认为小胶质细胞活化后向突触间隙周围迁移,通过分泌大量的神经炎症因子,导致轴突末梢去极化,是引起中枢敏化的重要机制^[12-13]。因此,从小胶质细胞介导神经炎症的角度去深入挖掘神经病理性疼痛的关键机制,从而针对性的开发新型镇痛药,可能达到理想的治疗效果。

作为一种 COX-2 抑制剂,帕瑞昔布钠具有较好的炎症抑制效应^[14-15]。研究表明,它也对神经病理性疼痛具有较好的缓解作用,可抑制小胶质细胞和星形胶质细胞活化,降低脊髓组织中炎症介质的表达^[2-3]。本研究通过慢性坐骨神经结扎的方法构建了大鼠神经病理性疼痛模型,结果也证实了帕瑞昔布钠的镇痛及抗炎效应。但是,帕瑞昔布钠除了抑制 COX-2 表达外,是否还通过其他作用机制发挥治疗效应也有待研究。

众所周知,TGFβ1 是一种多功能的细胞因子,参与调节细胞增殖、凋亡、分化、迁移等多种功能,而在免疫调节中却发挥负性效应,例如 TGFβ1 功能减弱导致淋巴细胞过度激活是系统性红斑狼疮的主要发病机制^[16]。早期有研究发现,在正常的成年个体中,TGFβ2 和 β3 在神经系统中的神经元和神经胶质细胞中普遍表达,而 TGFβ1 却仅限于脑膜^[17]。然而随后的研究发现,患有神经退行性疾病或缺血性损伤的动物大脑中 TGFβ1 表达水平显著上调^[18-19]。近年通过体内体外研究发现,TGFβ1 对神经元和神经胶质细胞具有一系列的生物学功能,例如 TGFβ1 可以与胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)等其他营养因子协同作用,调节神经元的存活^[20];可以抑制小胶质细胞的增殖,降低自由基含量,发挥抗炎和免疫抑制效应^[4,21]。

由此,本研究提出 TGFβ1 是否通过抑制小胶质细胞介导的神经炎症,从而在神经病理性疼痛中发挥负调节效应,是否参与帕瑞昔布钠的抗炎与镇痛机制。

本研究结果显示,虽然造模后 TGFβ1 的表达水平并未发生显著性变化,但是帕瑞昔布钠给药却可以明显上调 TGFβ1 的表达,而给予 TGFβ1 抑制剂 1D11 则可抑制其表达上调。TGFβ1 通过与 II 型跨膜丝氨酸苏氨酸激酶受体(TGFβRII)结合而发出信号,进而激活 I 型受体(TGFβRI),使下游 Smad3 发生磷酸化,进而转位至细胞核内调节基因表达,因此 p-Smad3 是 TGFβ1 信号的主要介导者^[22-23]。本文结果显示,p-Smad3 的表达趋势与上述 TGFβ1 相一致,证实了 1D11 可以有效抑制帕瑞昔布钠对 TGFβ1/Smad3 信号通路的激活。进一步的实验结果表明,1D11 可以逆转帕瑞昔布钠的镇痛及抗炎效应,证实了 TGFβ1/Smad3 信号通路在帕瑞昔布钠保护机制中的重要作用。但是,1D11 对帕瑞昔布钠的镇痛及抗炎效应仅表现为部分抑制,却不能完全阻断,提示可能还有其他病理机制在发挥作用,未来仍待进一步研究。

4 结论

本文阐释了 TGFβ1/Smad3 信号通路在帕瑞昔布钠治疗大鼠神经病理性疼痛中发挥着重要作用,为帕瑞昔布钠的临床治疗提供了新的理论基础。此外,TGFβ1/Smad3 信号通路可能单独作为治疗靶点,用于开发新型药物,可能具有更大的应用价值。

【参考文献】

- [1] MACONE A, OTIS J A D. Neuropathic Pain [J]. Semin Neurol, 2018, 38(6): 644-653.
- [2] 邓慧,周扬,徐岩,等.帕瑞昔布钠对神经病理性疼痛大鼠脊髓胶质细胞活化的影响[J].实用医学杂志,2019,35(16):2537-2541.
- [3] 刘少星,谢先丰,曹德钧.帕瑞昔布钠对神经病理性疼痛大鼠脊髓背角胶质纤维酸性蛋白及脊髓炎症反应的影响[J].昆明医科大学学报,2020,41(1):37-41.
- [4] SPITTAU B, WULLKOPF L, ZHOU X, et al. Endogenous transforming growth factor-beta promotes quiescence of primary microglia in vitro [J]. Glia, 2013, 61(2): 287-300.
- [5] MAKWANA M, JONES L L, CUTHILL D, et al. Endogenous transforming growth factor beta 1 suppresses inflammation and promotes survival in adult CNS [J]. J Neurosci, 2007, 27(42): 11201-11213.
- [6] BENNETT G J, XIE Y K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man [J]. Pain, 1988, 33(1): 87-107.
- [7] 吴文峰,尧永华,江涛,等.帕瑞昔布钠及甲基强的松龙对 CCI 模型大鼠神经病理性疼痛的影响[J].广州医科大学学报,2015,43(6):5-8.

- [8] ATTAL N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2019, 175(1-2): 46-50.
- [9] 查磊琼, 彭志友, 冯智英. 神经病理性疼痛药物治疗新靶点研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(6): 402-406.
- [10] 吴志伟, 宋朋飞, 朱清广, 等. 神经病理性疼痛机制研究进展 [J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(9): 1095-1100.
- [11] MEACHAM K, SHEPHERD A, MOHAPATRA D P, *et al.* Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2017, 21(6): 28.
- [12] INOUE K, TSUDA M. Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(3): 138-152.
- [13] TSUDA M. Microglia-Mediated Regulation of Neuropathic Pain: Molecular and Cellular Mechanisms [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(12): 1959-1968.
- [14] 陈洪杰. 帕瑞昔布钠对腰椎间盘突出手术患者镇痛效果及术后血清炎症因子水平的影响 [J]. *颈腰痛杂志*, 2019, 40(3): 388-390.
- [15] 吴倩, 姚秀秀, 程伟, 等. 帕瑞昔布钠联合盐酸羟考酮对腹腔镜患者术后恢复质量和炎症反应的影响 [J]. *西部医学*, 2020, 32(7): 1041-1044.
- [16] 王涛, 江超, 李志军. TGF- β 1 与系统性红斑狼疮研究进展 [J]. *国际免疫学杂志*, 2019, 42(2): 190-194.
- [17] FLANDERS K C, REN R F, LIPPA C F. Transforming growth factor-betas in neurodegenerative disease [J]. *Prog Neurobiol*, 1998, 54(1): 71-85.
- [18] LIPPA C F, SMITH T W, FLANDERS K C. Transforming growth factor-beta: neuronal and glial expression in CNS degenerative diseases [J]. *Neurodegeneration*, 1995, 4(4): 425-432.
- [19] 殷姜文, 葛明月, 李燕, 等. TGF- β /SMAD/JNK 通路参与异氟醚后处理减轻大鼠局灶性脑缺血-再灌注损伤 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(6): 574-578.
- [20] HU Y, CHEN W, WU L, *et al.* TGF-beta1 Restores Hippocampal Synaptic Plasticity and Memory in Alzheimer Model via the PI3K/Akt/Wnt/beta-Catenin Signaling Pathway [J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 67(1): 142-149.
- [21] ZHOU X, ZOLLER T, KRIEGLSTEIN K, *et al.* TGFbeta1 inhibits IFNgamma-mediated microglia activation and protects mDA neurons from IFNgamma-driven neurotoxicity [J]. *J Neurochem*, 2015, 134(1): 125-134.
- [22] XU Q, JIA H, MA L, *et al.* All-trans retinoic acid inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in bovine adipocytes via TGFbeta1/Smad3 signaling pathway [J]. *BMC Vet Res*, 2019, 15(1): 48.
- [23] CHE F, DU H, WEI J, *et al.* MicroRNA-323 suppresses nerve cell toxicity in cerebral infarction via the transforming growth factor-beta1/SMAD3 signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 993-1002.

(收稿日期: 2020-06-04; 修回日期: 2021-01-22; 编辑: 张翰林)

(上接第 1601 页)

- [13] ANDRADE M M C, CARNEIRO V L, GALVAO A A, *et al.* *Toxoplasma gondii* protects from IgE sensitization and induces Th1/Th2 immune profile [J]. *Parasite immunol*, 2020, 42(3): e12694.
- [14] CHEN B, LI H, XIA W. The role of Th1/Th2 cell chemokine expression in hypertrophic scar [J]. *Int Wound J*, 2020, 17(1): 197-205.
- [15] MATUCCI A, NENCINI F, MAGGI E, *et al.* Systemic hypereosinophilic syndromes: when autoimmunity is Th2 mediated [J]. *Curr Opin Allergy Cl*, 2020, 20(2): 175-180.
- [16] WEI J, LIN J. Relationship of polymorphism of adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1 with preeclampsia [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2020, 50(1): 79-84.
- [17] JEMIMA E A, PREMA A, THANGAME B. Functional characterization of histamine H4 receptor on human mast cells [J]. *Mol Immunol*, 2014, 62(1): 19-28.
- [18] 欧阳昱晖, 范尔钟, 李颖, 等. 水通道蛋白 5 在过敏性鼻炎黏膜过度表达及其对腺体分泌的影响 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2018, 25(9): 503-506.
- [19] WANG W, SHAO S, WANG S. The role for human nasal epithelial nuclear factor kappa B activation in histamine-induced mucin 5 subtype B overproduction [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(3): 264-270.
- [20] 向小红, 孙永东, 李亮. TLR-NF- κ B 信号通路 with 变异性鼻炎发病机制的相关研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(A2): 105-106+109.
- [21] ZENG Q X, LUO X, HAN M M, *et al.* Leptin/Osteopontin axis regulated Type 2 T helper cell response in allergic rhinitis with obesity [J]. *EbioMedicine*, 2018, 32: 43-49.

(收稿日期: 2020-10-15; 修回日期: 2020-12-13; 编辑: 张翰林)