

乌头对痛觉过敏大鼠脊髓背角相关受体表达的影响^{*}宋敬怡,张硕峰[△],马 丹,程 龙,程文豪,李颖慧

(北京中医药大学中药学院 100029)

[摘要] **目的** 研究乌头对痛觉过敏的抑制作用,并分析其对寒痹、热痹证型的治疗效果的差异。**方法** 选择健康的 SD 大鼠 100 只,随机分为对照组、模型组、布洛芬组、热痹模型组、寒痹模型组、乌头热痹中剂量组、乌头热痹高剂量组、乌头寒痹中剂量组、乌头寒痹高剂量组。除对照组外,均采用足跖部皮内注射完全弗氏佐剂致大鼠痹证模型,分别叠加风、寒、湿与风、热、湿等致病因素复制寒痹、热痹模型,并灌胃给予乌头水提物 14 d,以 50%机械痛反应值为指标,观察乌头对各组模型大鼠痛觉过敏的干预作用;以免疫组织化学染色法检测大鼠脊髓背角 FKN、CX3CR1、CD11b/c 和 NMDAR 的表达。**结果** 不同剂量的乌头可不同程度提高寒痹模型的 50%机械痛反应值($P<0.01$),降低热痹模型的 50%机械痛反应值($P<0.05$),且抑制了寒痹模型大鼠脊髓背角相关受体的表达。**结论** 乌头对寒痹模型组大鼠的痛觉过敏有明显的抑制作用,用于治疗寒痹证的效果满意,符合中医治疗原则“疗寒以热药”。

[关键词] 乌头;寒痹;热痹;痛觉过敏**[中图分类号]** R285.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)06-0872-07

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

**Effect of aconitum on expression of spinal dorsal horn-related receptors in hyperalgesic rats^{*}**SONG Jingyi,ZHANG Shuofeng[△],MA Dan,CHENG Long,CHENG Wenhao,LI Yinghui

(School of Chinese Materia Medica,Beijing University of Chinese Medicine,Beijing 100029,China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of aconitum in inhibiting hyperalgesia and to analyze the difference of its therapeutic effect on arthralgia due to cold and heat arthralgia syndrome. **Methods** A total of 100 healthy SD rats were randomly divided into the control group,model group,ibuprofen group,model group of heat arthralgia syndrome,model group of cold arthralgia syndrome,aconitum medium dose group of heat arthralgia syndrome,aconitum high dose group of heat arthralgia syndrome,aconitum medium dose group of cold arthralgia syndrome,and aconitum high dose group of cold arthralgia syndrome. In addition to the control group,this study adopted the rat arthralgia syndrom model of the foot plantar intradermal injection of Freund's complete adjuvant,the pathogenic factors of wind,cold,wet and wind,heat and wet were overlaid for copying the cold arthralgia syndrome and heat arthralgia syndrome models. Then the aconitum water extract was given by 14 d gavage,the different interventional effects of aconitum on the pain sensitivity of rats in various groups were observed with 50% mechanical pain response value as the index. The expressions of FKN,CX3CR1,CD11b/c and NMDAR in the dorsal horn of spinal cord were detected by immunohistochemical staining. **Results** Various doses of aconitum could increase the 50% mechanical pain response value in the cold arthralgia syndrome model to different degrees ($P<0.01$),and decreased the 50% mechanical pain response value in the heat arthralgia syndrome model ($P<0.05$),moreover inhibited the expression of receptor related to spinal dorsal horn in the cold arthralgia syndrome model. **Conclusion** Aconitum has the obvious inhibitory effect on hyperalgesia in rats of the cold arthralgia syndrome model,its effect for treating cold arthralgia syndrome is satisfactory,which conforms to the Chinese treatment principle of “treating the cold with the heat drug”.

[Key words] aconitum;cold arthralgia syndrome;heat arthralgia syndrome;hyperpathia

^{*} 基金项目:中国医药教育协会专项课题(2016SKT-M006)。 作者简介:宋敬怡(1991—),硕士,主要从事中药药性理论的研究。

[△] 通信作者,E-mail:shuofengzhang@sina.com。

痹,即痹阻不通。在中医范畴内,痹证是由于机体受到风、寒、湿、热等外界因素的入侵引起的,表现为关节曲伸不利、酸痛、麻木甚至出现关节肿大、灼热的现象^[1]。作为临床常见病症之一,诱发该病产生的原因多样。主要原因分为外因和内因,内因多见于素体内正气不足,外因则由于风、寒、湿、邪等外邪入侵。正如《素问·痹论》所说:“风寒湿三气杂至,合而为痹”^[2]。由此可见,外界环境因素与痹证的发生密切相关。目前中医根据外因的不同,将痹证分为寒痹证和热痹证。由于其病症具有一定的反复性,并且治疗难度大,因此对痹证的相关机制的研究成为近年来中医界的关注点。

乌头属毛茛科植物,药用部位在其母根,性热、有毒,主要功能为搜风胜湿,散寒止痛,开痰消肿。中医常应用乌头治疗风寒湿痹证,而现代医学主要用于神经病理性疼痛的治疗^[3-4]。近年研究发现乌头之所以有抗炎镇痛之功效,是因为乌头的主成分为乌头碱,发挥功效的主要部位为脊髓^[5]。本实验利用病证结合相关动物模型的方法探讨不同剂量的乌头对寒、热痹证的痛觉过敏的干预作用,以期阐明药性与疾病、药性与疗效之间的关系。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康 SD 大鼠 100 只,SPF 级,7 周龄左右,性别均为雄性,体质量 200 ~ 250 g,购于北京斯贝福实验动物技术有限公司,动物合格证号:11401500032878,11401500032657。

1.2 仪器与试剂

布洛芬缓释胶囊(中美天津史克制药有限公司,批号:17110210),规格:0.4 g/片,根据药典规定,成人每天的用药量为 0.8 g,以人体体质量 75 kg 计算得出布洛芬的用药量为 0.01 g/kg,以人体用量的 6 倍量(0.06 g/kg)作为大鼠的用药量,按照 1 mL/100 g 给药。药典规定川乌头(北京百诺威生物科技有限公司,生药材)成人的用药量为每天 10 g,以人体体质量 75 kg 计算,每天的用药量为 0.13 g/kg,本实验采用规定用量的 12、6 倍(1.6、0.8 g/kg)作为受试量。实验过程中将乌头进行煎煮提取之后将水提物稀释成高、中剂量(0.16、0.08 g/mL),按照 1 mL/100 g 给药。FKN 抗体购自英国 Abcam 公司;CX3CR1 抗体购自美国 Proteintech 公司;CD11bc 抗体购自美国 Novusbio 公司;NMDA 抗体购自美国 Proteintech 公司;Von Frey 纤维毛购自美国 Stoelting 公司。

1.3 方法

1.3.1 分组及造模

将 100 只健康 SD 大鼠分为:对照组、模型组、布洛芬组、热痹模型组、寒痹模型组、乌头热痹高剂量组、乌头热痹中剂量组、乌头寒痹高剂量组、乌头寒痹中剂量组,共 9 组。造模时需保证为无菌条件(除去

对照组),造模部位为右后足,将注射器针尖朝上从足跖腱膜下平行插入,每只大鼠的完全弗氏佐剂注射量为 0.1 mL,操作完成后建立急性炎症模型。24 h 后根据寒、热属性的不同,将各痹证模型组和各给药组放入对应的恒温人工气候箱(每天 4 h),造模时间为 14 d。热痹气候条件设置为温度 30 ℃,湿度 60%,风速 1.5 m/s;寒痹气候条件设置为温度 10 ℃,湿度 70%,风速 1.5 m/s。人工气候箱内放置铁丝笼,笼子底部是装满水的托盘,保证造模所需的湿度条件,每笼的大鼠量控制在 3 只左右为宜。

1.3.2 50%机械痛反应值测定

50%机械痛反应值共测量 5 次,分别为:第 0 天(造模前)、第 3 天、第 7 天、第 10 天、第 14 天,通过 Von Frey 纤维毛以上下法对右后足跖部进行刺激,观察大鼠右后肢的反应。具体测量方法可参照相关文献^[6]。

1.3.3 取材

于第 14 天给药后对大鼠进行 12 h 的禁食处理,之后采用腹腔注射戊巴比妥钠的方式使大鼠进入深度麻醉的状态,所用戊巴比妥钠的浓度为 1.5%(0.30 mL/kg)。将麻醉后的大鼠平放于手术台,打开其胸腔,将暴露的心脏用止血钳夹住,用 50 mL 注射器通过心尖插入主动脉升部,开始灌入生理盐水(约 200 mL),待大鼠体内血液几乎全被冲刷干净时,灌入 4%多聚甲醛溶液,大鼠此时全身开始抽搐,待尾部及四肢均出现僵硬状态时停止操作。之后取出 L4~L6 脊髓节段放入 4%多聚甲醛中固定。

1.3.4 免疫组织化学染色检测相关指标

脊髓段经 4%多聚甲醛固定完全后将脊髓取出,通过相关处理后包埋、切片(5 μm)、粘于载玻片上。经过脱蜡处理的切片进行抗原修复,先用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 3 次(每次 5 min),将配置好的抗原修复液加热至沸腾,快速放入组织,在微波炉中加热 10 min,结束后冷却至室温,PBS 冲洗 3 次(每次 5 min);加入 3% H₂O₂ 室温孵育 10 min,PBS 冲洗 3 次(每次 5 min),除去 PBS 加入封闭液室温孵育 1 h;加入一抗,除去封闭液,按照 1:250 比例加入抗体,4 ℃过夜;次日加入二抗,PBS 冲洗 3 次(每次 5 min),加入抗体后室温孵育 1 h,DAB 显色,复染,烘片,封片,进行图像采集。

1.4 统计学处理

选取各组脊髓标本于显微镜 200 倍的视野中观察,测量各组脊髓背角区域中阳性显色的平均光密度值(average optical density,AOD)。采用 SAS 8.2 对实验结果进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乌头对各组大鼠 50%机械痛反应值的影响

模型组大鼠的 50%机械痛反应值显著性低于同

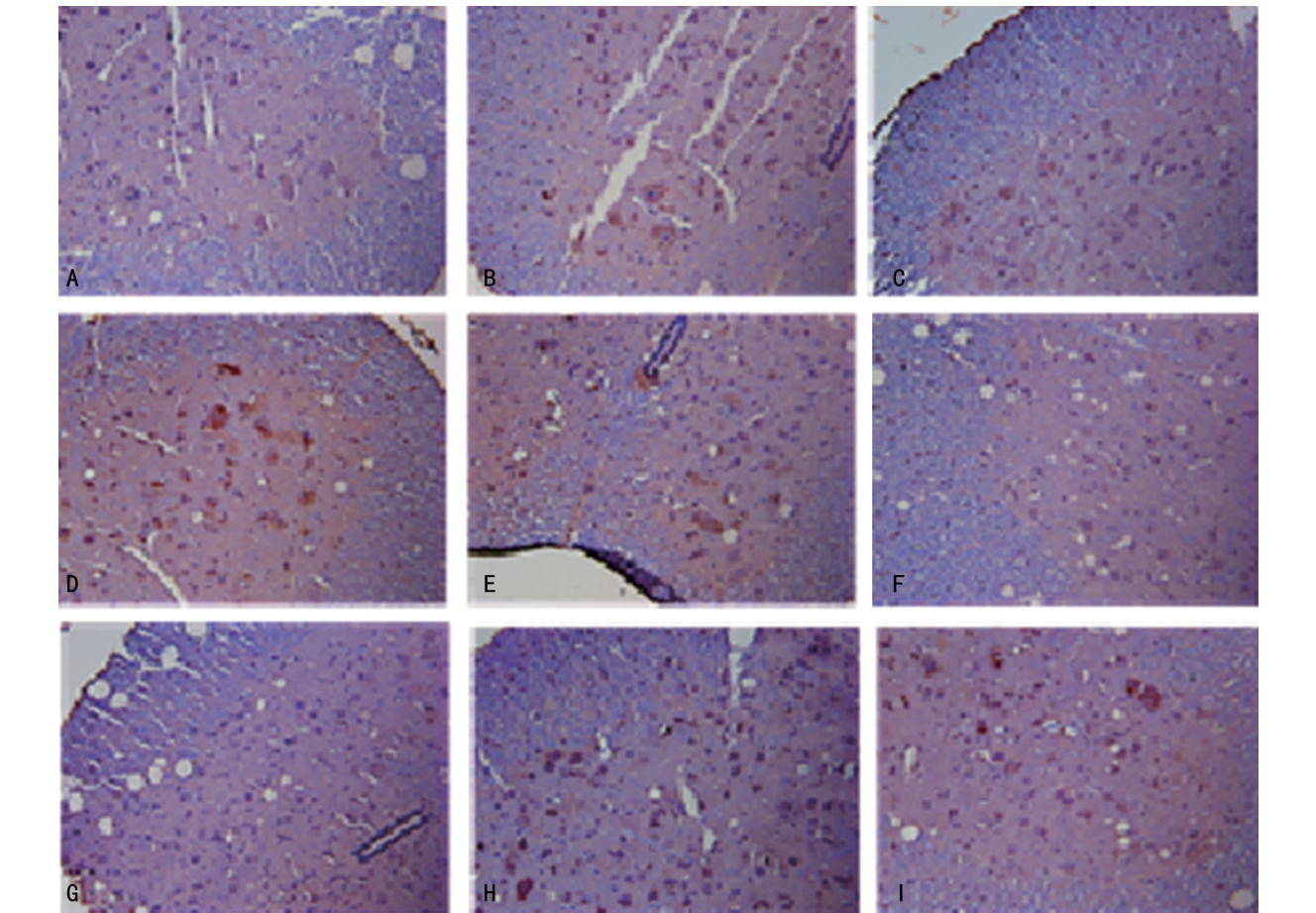
组基础值($P<0.01$),且均明显低于对照组($P<0.01$)。与模型组比较,布洛芬组 50%机械痛反应值均有不同程度的提升($P<0.01$)。寒痹模型组大鼠右后肢在后期对机械刺激的敏感性增加($P<0.01$)。热痹模型组大鼠前期右后肢对机械刺激的敏感性增加,后期略有提升,但仍低于模型组($P<0.05$)。与寒痹

模型组相比,乌头寒痹中、高剂量组大鼠的 50%机械痛反应值降低($P<0.01,P<0.05$);乌头热痹中、高剂量组大鼠的 50%机械痛反应值有不同程度的降低,其降低程度与剂量呈正相关。同剂量乌头热痹组与乌头寒痹组相比较亦有差异,见表 1。

表 1 各组大鼠 50% 机械痛反应值($\bar{x}\pm s$)

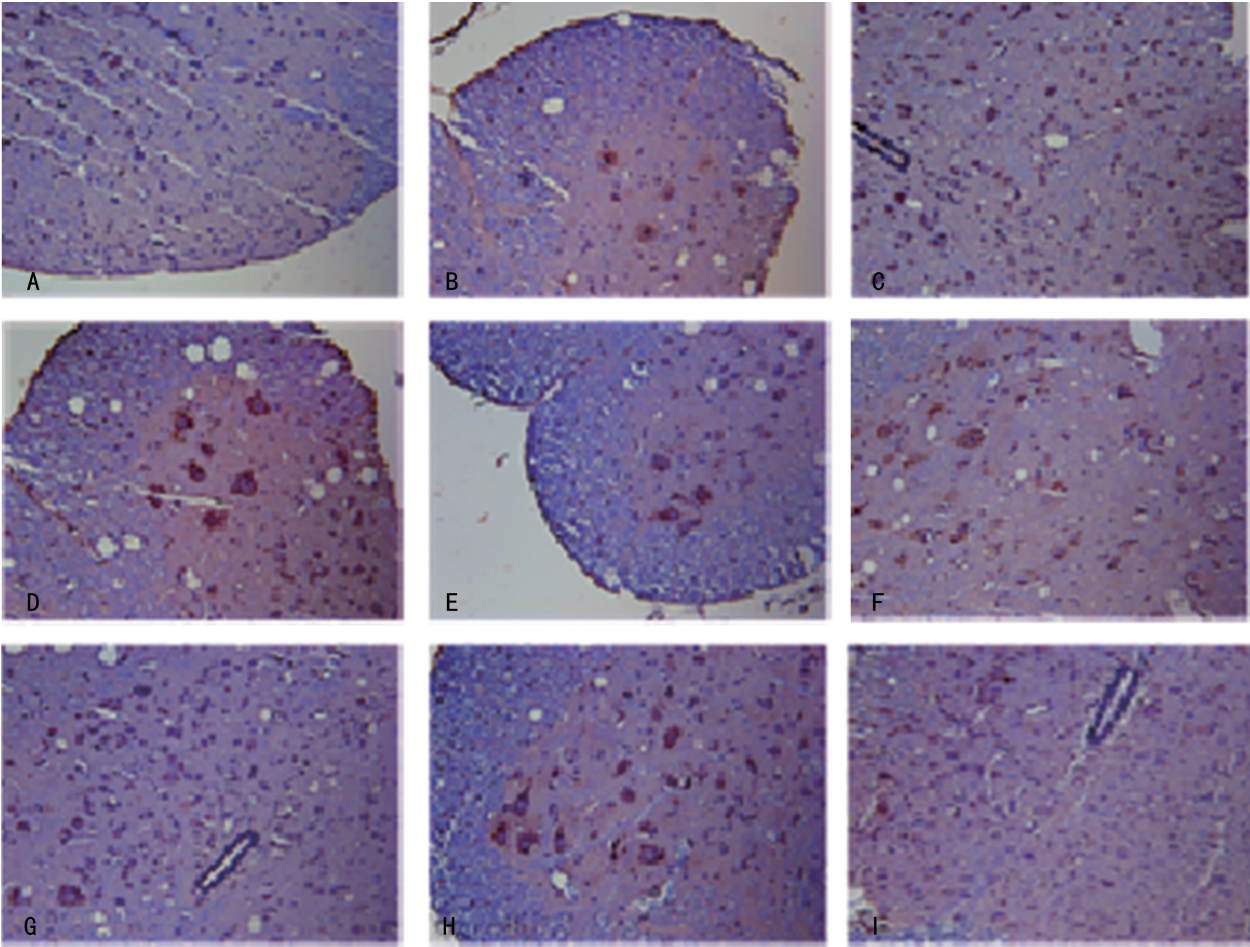
组别	动物数量	乌头剂量(g/kg)	基础值	第 3 天	第 7 天	第 10 天	第 14 天
对照组	10	—	66.34±18.48	54.79±14.04 ^a	57.85±15.01 ^a	48.66±9.19 ^a	45.60±0.00 ^a
模型组	10	—	64.39±14.18	6.88±0.65 ^{ab}	5.18±0.74 ^{ab}	5.48±0.74 ^{ab}	10.57±5.72 ^{ab}
布洛芬组	12	0.06	68.73±16.44	24.63±15.61 ^{ac}	6.29±0.77 ^{ac}	6.38±1.01 ^{ad}	13.34±5.93 ^a
热痹模型组	10	—	72.14±21.24	8.82±4.65 ^a	4.42±0.82 ^a	5.33±0.75 ^a	6.60±0.92 ^a
寒痹模型组	10	—	64.45±22.40	13.70±5.78 ^{ac}	5.74±1.07 ^{ac}	4.57±0.68 ^{ad}	6.03±1.10 ^{ad}
乌头热痹中剂量组	12	0.8	95.19±41.60	6.38±1.01 ^f	4.70±0.97	4.95±0.90	5.80±0.99
乌头热痹高剂量组	12	1.6	70.49±15.14	5.93±0.92 ^f	3.81±0.98 ^f	4.70±0.75 ^f	5.20±0.74
乌头寒痹中剂量组	12	0.8	67.02±17.12 ^j	14.31±11.09 ^j	5.79±1.14 ^j	5.56±0.91 ^e	10.92±5.93 ^{hi}
乌头寒痹高剂量组	12	1.6	75.44±35.00	26.07±14.43 ⁱ	6.26±1.13 ⁱ	5.91±1.08 ^{hi}	15.21±5.76 ^{hi}

^a: $P<0.01$,与同组基础值比较;^b: $P<0.01$,与对照组比较;^c: $P<0.01$,^d: $P<0.05$,与模型组比较;^e: $P<0.01$,^f: $P<0.05$,与热痹模型组比较;^g: $P<0.01$,^h: $P<0.05$,与寒痹模型组比较;ⁱ: $P<0.01$,^j: $P<0.05$,与同剂量热痹给药组比较。



A:对照组;B:模型组;C:布洛芬组;D:热痹模型组;E:寒痹模型组;F:乌头热痹中剂量组;G:乌头热痹高剂量组;H:乌头寒痹中剂量组;I:乌头寒痹高剂量组。

图 1 各组大鼠患侧脊髓背角 FKN 的表达情况($\times 200$)



A:对照组;B:模型组;C:布洛芬组;D:热痹模型组;E:寒痹模型组;F:乌头热痹中剂量组;G:乌头热痹高剂量组;H:乌头寒痹中剂量组;I:乌头寒痹高剂量组。

图 2 各组大鼠患侧脊髓背角 CX3CR1 的表达情况(×200)

2.2 乌头对各组大鼠患侧脊髓背角 FKN、CX3CR1 表达的影响

显微镜下棕黄色颗粒即为 FKN、CX3CR1 阳性表达部位,与对照组相比,模型组大鼠患侧脊髓背角 FKN 水平显著升高($P<0.01$);与模型组比较,布洛芬组 FKN 的表达明显下降($P<0.05$)。与模型组比较,寒痹模型组、热痹模型组大鼠患侧脊髓背角 FKN 的水平升高($P<0.01$)。与寒痹模型组比较,乌头寒痹中、高剂量组大鼠患侧脊髓背角 FKN 的表达下调,剂量越大作用越显著($P<0.01$)。与热痹模型组比较,乌头热痹中、高剂量组大鼠患侧脊髓背角 FKN 的表达上调($P<0.01$),其作用与剂量呈正相关。

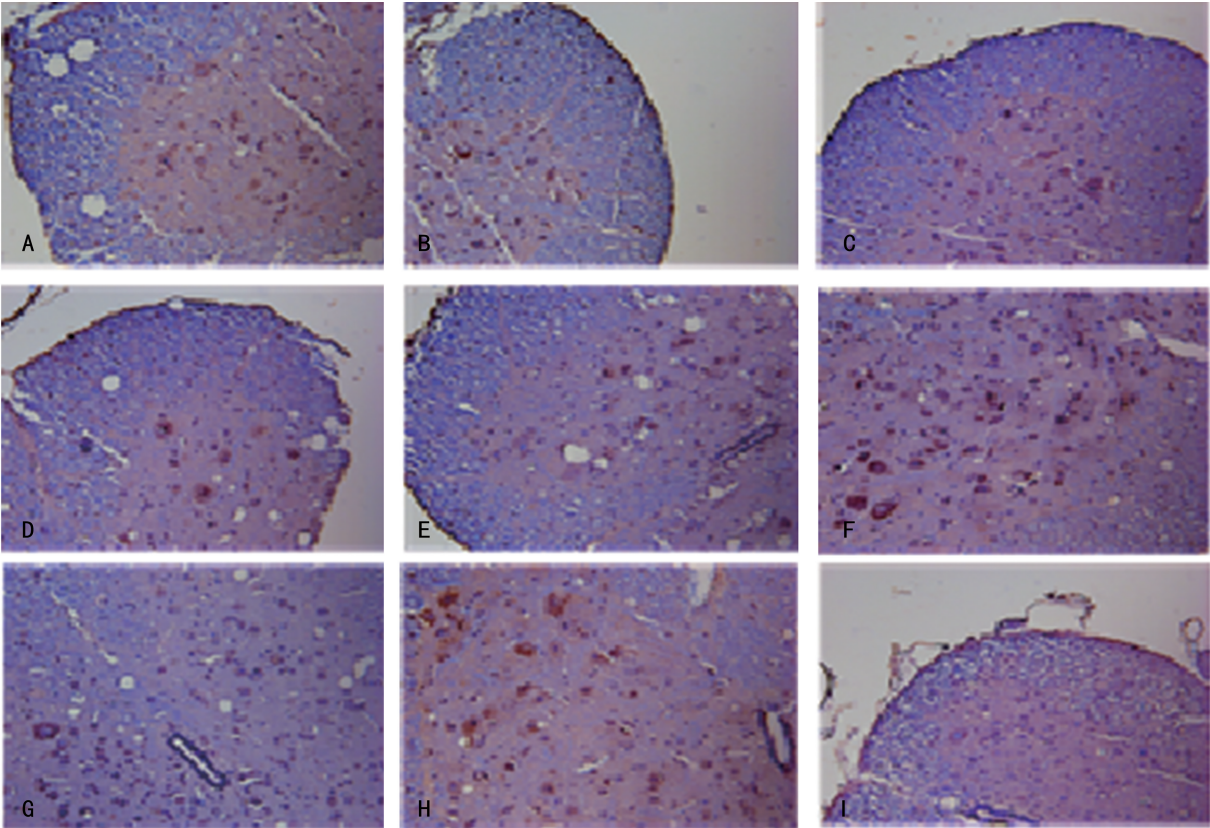
同剂量寒、热痹证模型组相比较,结果均存在显著差异。与对照组大鼠比较,模型组大鼠患侧脊髓背角 CX3CR1 的表达升高($P<0.01$);与模型组比较,布洛芬组大鼠患侧脊髓背角 CX3CR1 的表达降低($P<0.01$)。寒痹模型组和热痹模型组患侧脊髓背角 CX3CR1 的表达上调($P<0.01$),寒痹模型组表达水平略低于热痹模型组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。与寒痹模型组比较,乌头寒痹中、高剂量组患侧脊髓背角 CX3CR1 的表达下调,剂量越大作用越明

显($P<0.01$)。与热痹模型组比较,乌头热痹中、高剂量组患侧脊髓背角 CX3CR1 的表达升高($P<0.05$),且同剂量给药组相比较,结果差异明显(同剂量相比, $P<0.01$),见图 1、2,表 2。

表 2 各组大鼠患侧脊髓背角 FKN、CX3CR1 的表达情况($\bar{x}\pm s,g$)

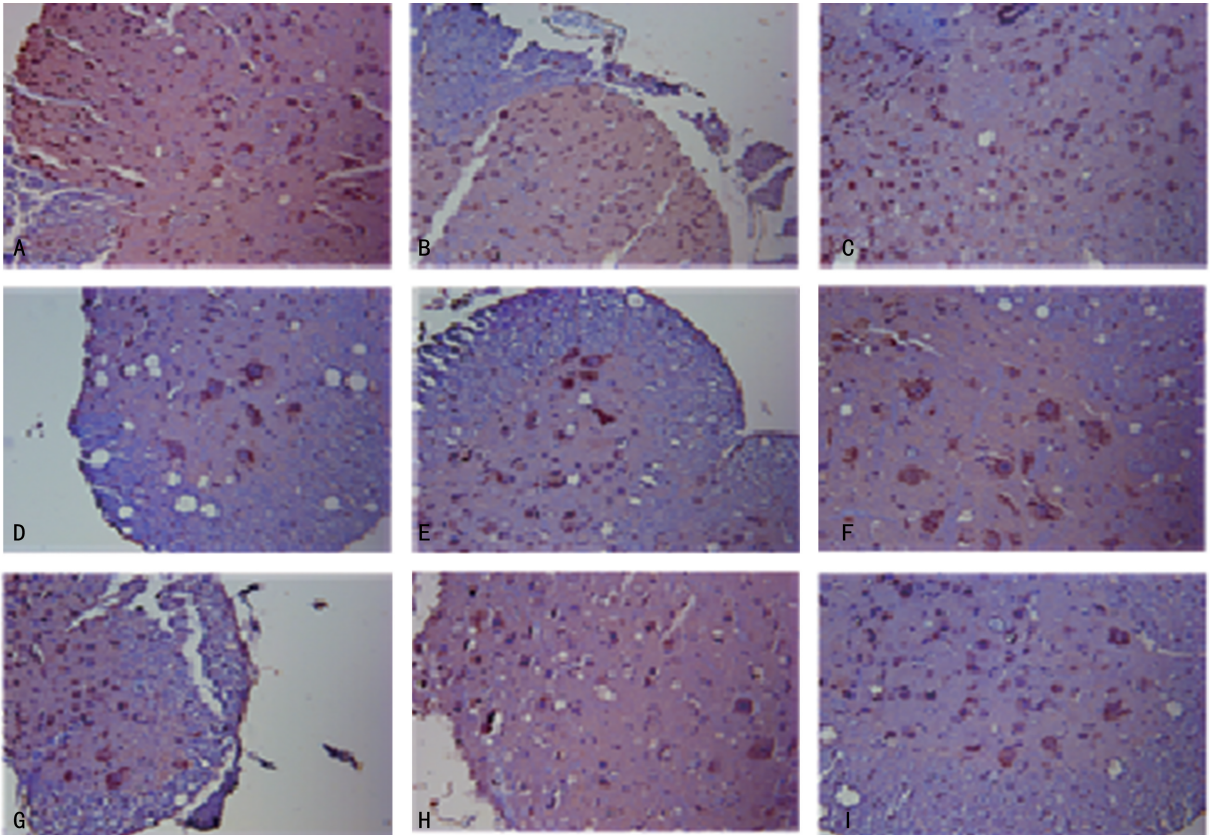
组别	动物数量	乌头剂量(g/kg)	FKN	CX3CR1
对照组	5	—	0.039±0.008 ^a	0.042±0.011 ^a
模型组	5	—	0.103±0.004	0.114±0.008
布洛芬组	6	0.06	0.071±0.002 ^b	0.066±0.006 ^b
热痹模型组	5	—	0.121±0.003 ^b	0.148±0.003 ^b
寒痹模型组	5	—	0.148±0.006 ^b	0.142±0.003 ^c
乌头热痹中剂量组	6	0.8	0.170±0.011 ^d	0.181±0.006 ^d
乌头热痹高剂量组	6	1.6	0.180±0.003 ^d	0.205±0.015 ^e
乌头寒痹中剂量组	6	0.8	0.089±0.002 ^{fg}	0.097±0.007 ^{fg}
乌头寒痹高剂量组	6	1.6	0.059±0.007 ^{fg}	0.051±0.009 ^{fg}

^a: $P<0.01$,与对照组比较;^b: $P<0.01$,^c: $P<0.05$,与模型组比较;^d: $P<0.01$,^e: $P<0.05$,与热痹模型组比较;^f: $P<0.01$,^g: $P<0.01$,与寒痹模型组比较。



A: 对照组; B: 模型组; C: 布洛芬组; D: 热痹模型组; E: 寒痹模型组; F: 乌头热痹中剂量组; G: 乌头热痹高剂量组; H: 乌头寒痹中剂量组; I: 乌头寒痹高剂量组。

图 3 各组大鼠患侧脊髓背角 CD11b/c 的表达情况 (×200)



A: 对照组; B: 模型组; C: 布洛芬组; D: 热痹模型组; E: 寒痹模型组; F: 乌头热痹中剂量组; G: 乌头热痹高剂量组; H: 乌头寒痹中剂量组; I: 乌头寒痹高剂量组。

图 4 各组大鼠患侧脊髓背角 NMDAR 的表达情况 (×200)

2.3 乌头对各组大鼠患侧脊髓背角 CD11b/c、NMDAR 表达的影响

显微镜下棕黄色颗粒即为 CD11b/c、NMDAR 阳性表达部位,模型组大鼠患侧脊髓背角 CD11b/c 水平较对照组显著提高($P<0.01$);与模型组相比,布洛芬组大鼠患侧脊髓背角 CD11b/c 的表达下调($P<0.01$)。与模型组相比,寒痹模型组大鼠、热痹模型组大鼠患侧脊髓背角 CD11b/c 的表达明显上升($P<0.01$, $P<0.05$),其中热痹模型组表达略高,但差异无统计学意义。与寒痹模型组相比,乌头寒痹高剂量组和乌头寒痹中剂量组 CD11b/c 的表达水平降低明显,其降低程度与剂量大小有显著关系($P<0.01$)。与热痹模型组比较,乌头热痹高剂量组和乌头热痹中剂量组 CD11b/c 的表达水平上升明显,上升程度取决于剂量大小($P<0.01$),且同剂量组相比较,寒痹给药组远低于热痹给药组($P<0.01$)。

与对照组比较,模型组大鼠患侧脊髓背角 NMDAR 的表达增加($P<0.01$),与模型组相比,布洛芬组患侧脊髓背角 NMDAR 的表达降低($P<0.01$)。相较于纯模型组,湿寒、湿热均导致 NMDAR 的表达显著上调($P<0.01$, $P<0.05$),但与寒痹模型组比较,热痹模型组的表达略高($P<0.05$)。与寒痹模型组相比,寒痹各剂量组患侧脊髓背角 NMDAR 的表达下调作用明显($P<0.01$)。与热痹模型组比较,热痹各剂量组 NMDAR 的表达上升($P<0.01$),同剂量组相比较,寒痹给药组的表达远低于热痹给药组,差异有统计学意义($P<0.01$),见图 3、4,表 3。

表 3 各组大鼠患侧脊髓背角 CD11b/c、NMDAR 的表达情况($\bar{x}\pm s$,g)

组别	动物数量	乌头剂量(g/kg)	CD11b/c	NMDAR
对照组	5	—	0.039±0.002 ^a	0.042±0.006 ^a
模型组	5	—	0.099±0.010	0.112±0.008
布洛芬组	6	0.06	0.068±0.004 ^c	0.056±0.010 ^b
热痹模型组	5	—	0.141±0.005 ^b	0.148±0.004 ^b
寒痹模型组	5	—	0.128±0.007 ^c	0.133±0.005 ^{cd}
乌头热痹中剂量组	6	0.8	0.172±0.016	0.171±0.005 ^d
乌头热痹高剂量组	6	1.6	0.192±0.002 ^d	0.195±0.004 ^d
乌头寒痹中剂量组	6	0.8	0.100±0.003 ^{ge}	0.105±0.007 ^{fe}
乌头寒痹高剂量组	6	1.6	0.056±0.011 ^{ge}	0.053±0.008 ^{ge}

^a: $P<0.01$,与对照组比较;^b: $P<0.01$,^c: $P<0.05$,与模型组比较;^d: $P<0.01$,与热痹模型组比较;^e: $P<0.01$,^f: $P<0.05$,^g: $P<0.01$,与寒痹模型组比较。

3 讨 论

目前痹证是临床高发疾病之一,主要症状为关节肿胀、疼痛等。痹证可包括风湿性关节炎、类风湿性关节炎、坐骨神经痛、强直性脊柱炎等^[7]。根据诱因的不同,可将痹证分为寒痹和热痹。

大鼠佐剂型关节炎是一种免疫型炎症模型,其发病机制、病理特征与人类关节炎有一定的相似性。所以本实验在前期研究的基础之上采用大鼠佐剂型关节炎模型叠加风寒湿、风热湿因素建立寒、热痹证模型。实验中除对照组外,其余各组均在右足跖注射完全弗氏佐剂,2 周后模型组大鼠痛觉过敏形成,主要表现为 50%机械痛反应值降低明显。引入湿寒因素后第 10 天、第 14 天,可使大鼠 50%机械痛反应值进一步降低。引入湿热因素后,对大鼠患足机械痛阈值有降低的趋势。乌头具有祛风除湿,温经散寒的功效,是治疗寒痹的代表药。实验结果显示,连续给药 2 周后,乌头可升高寒痹模型组大鼠的 50%机械痛反应值,而高剂量乌头可加重热痹模型组大鼠的痛觉敏感,具体表现为对机械刺激更加敏感。由此可见温热药对寒、热痹证模型大鼠呈相反作用,可抑制寒痹模型大鼠的痛觉敏感。提示大鼠佐剂型关节炎模型叠加风寒湿与风热湿因素所制备的大鼠寒痹模型与热痹模型具备中医寒痹证与热痹证的基本症候特征。

痹证产生的疼痛属于神经病理性疼痛,主要表现为痛觉过敏。造成痛觉敏感的机制有很多,其中主要的机制为中枢敏化^[8]。中枢敏化是指脊髓的反应性升高,反应性升高的神经包括背角神经元、中间神经元和前角神经元^[9]。下丘脑、脑皮层和其他脑组织也随之发生相应改变。现代研究表明脊髓背角是研究中枢敏化产生的关键,中枢敏化发生后会使机体内多种细胞因子表达异常。其中 FKN 与中枢敏化就存在密切关系,中枢敏化的产生会导致 FKN 表达上升。CX3CR1 作为不规则趋化因子 FKN 的受体,二者结合存在高度的特异性,FNK/CX3CR1 系统的激活可使细胞间的黏附性增加^[10-11]。当机体受到损伤时,膜结合型的 FKN 可游离出来,与小胶质细胞(CD11b/c)或神经细胞上的 CX3CR1 结合,导致小胶质细胞(CD11b/c)呈现出兴奋状态。小胶质细胞(CD11b/c)的激活可产生神经兴奋性氨基酸(excitatory amino acids,EAA),EAAs 可激活脊髓突触后和突触前的 NMDAR,导致脊髓背角神经元的兴奋性提高,使脊髓背角神经元的正常生理状态改变,对非正常的伤害刺激及正常的伤害刺激感觉加剧,中枢敏化形成^[12-16]。

FNK、CX3CR1、CD11b/c 的检测结果与 NMDAR 检测结果呈现出相似性。造模后,模型组大鼠患侧脊髓背角 FNK、CX3CR1、CD11b/c、NMDAR 的表达明显升高,寒湿、湿热因素的引入可使其表达进一步增加($P<0.01$)。乌头抑制了寒痹模型大鼠脊髓背角中 FNK、CX3CR1、CD11b/c、NMDAR 蛋白表达的上调,却使热痹模型大鼠的表达增加。提示大鼠足跖部炎症反应的伤害性刺激可通过神经元传入,促进患侧脊髓背角的神经元及胶质细胞合成、释放 FNK,并上调 CX3CR1 的表达,中枢敏化形成。而温热药乌头可减轻寒性疼痛,加剧热性疼痛的作用与其对 FNK、

CX3CR1、CD11b/c、NMDAR 表达的调节有关。说明乌头可显著性下调寒痹模型组大鼠的痛觉过敏,明显促进热痹模型大鼠的痛觉过敏的形成,因而适用于治疗寒痹证,佐证了中医治疗原则“寒者热之”。

参考文献

- [1] 吴迪,王键. 痹证理论及其中医证候治研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(7): 147-150.
 - [2] 李鑫,魏艳霞,林也. 风寒湿外邪对痹证(佐剂性关节炎)发生发展的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(12): 1496-1501.
 - [3] 周瑾,潘扬,袁振华,等. 乌头汤证治及临床应用[J]. 河南中医, 2017, 37(12): 2058-2060.
 - [4] 钱兆丰,王付. 王付运用乌头汤经验探索[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(7): 86-89.
 - [5] 黄茜,孙明丽,李腾飞,等. 乌头生物碱镇痛作用及机制研究进展[J]. 神经药理学报, 2017, 7(3): 21-32.
 - [6] 张天睿,张硕峰,宋敬怡,等. 祖师麻肠溶微丸对结扎坐骨神经所致痛觉敏感大鼠背根神经 P2X4 受体及 P38MAPK 表达的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(9): 37-40.
 - [7] 曹丽君,王瑞,刘永惠. 刘永惠教授临床辨治痹证经验[J]. 河北中医, 2018, 40(4): 485-488.
 - [8] 刘风雨,万有. 神经病理性疼痛治疗的新靶点: Cav3. 2T 型钙离子通道[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(6): 401, 406.
 - [9] 王乙茹,王浩伟,袁红斌. 神经病理性疼痛的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2018, 39(2): 165-169.
 - [10] 孙彩霞,苏兆亮,许化溪. 神经病理性疼痛中枢敏化的免疫炎症机制研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(3): 331-333.
 - [11] BRADESI S, BRADESI S. Role of spinal cord glia in the central processing of peripheral pain perception[J]. Neurogastroenterol Motil, 2010, 22(5): 499-511.
 - [12] 端木程琳,乔丽娜,闫娅霞. 针刺镇痛与脊髓胶质细胞参与慢性痛作用机制研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(3): 153-156.
 - [13] 董源基,喻志源,谢敏杰,等. 脊髓损伤和炎症[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13(3): 142-145.
 - [14] REYNOLDS G P, NEIL J C. Modelling the cognitive and neuropathological features of schizophrenia with phencyclidine[J]. J Psychopharmacol, 2016, 30(11): 1141.
 - [15] ZHOU H X, WOLLMUTH L P. Advancing NMDA receptor physiology by integrating multiple approaches[J]. Trend Neur, 2017, 40(3): 129-137.
 - [16] 黄喜,陈慧英,韦廷佳,等. NMDA 受体靶向拮抗剂的研究进展[J]. 生理科学进展, 2018, 49(3): 212-216.
- (收稿日期: 2019-06-10 修回日期: 2019-10-26)
-
- (上接第 871 页)
- [12] WEI H Y, WONG K L, SHIMASAKI N, et al. Corrigendum: CD16 is indispensable for antibody-dependent cellular cytotoxicity by human monocytes[J]. Sci Rep, 2016, 6: 34310.
 - [13] LI X Y, WU L, LI S W, et al. Effect of CD16a, the surface receptor of Kupffer cells, on the growth of hepatocellular carcinoma cells[J]. Int J Mol Med, 2016, 37(6): 1465-1474.
 - [14] 张林,侯艳红,张健,等. 增强 CD16 分子表达对 CIK 细胞杀伤胃癌细胞能力影响的研究[J]. 临床消化病杂志, 2013, 25(3): 147-150.
 - [15] HERTER S, BIRK M C, KLEIN C, et al. Glycoengineering of therapeutic antibodies enhances monocyte/macrophage-mediated phagocytosis and cytotoxicity[J]. J Immunol, 2014, 192(5): 2252-2260.
 - [16] CHUNG S, LIN Y L, REED C, et al. Characterization of in vitro antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity activity of therapeutic antibodies-impact of effector cells[J]. J Immunol Methods, 2014, 407(3): 63-75.
 - [17] SCONOCCHIA G, ZLOBEC I, LUGLI A, et al. Tumor infiltration by FC gamma R III (CD16)⁺ myeloid cells is associated with improved survival in patients with colorectal carcinoma[J]. Int J Cancer, 2011, 128(11): 2663-2672.
 - [18] CANOSSA A, AURELI A, DEL BEATO T, et al. Role of KIR and CD16A genotypes in colorectal carcinoma genetic risk and clinical stage[J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 239.
- (收稿日期: 2019-06-03 修回日期: 2019-10-27)