

早期系统性给予 IL-10 对成年大鼠胫神经损伤后 神经病理性疼痛的抑制作用*

冯亚平^{1,2}, 丁有权¹, 任弘毅¹, 李轩漾¹, 覃 扬², 齐建国^{1△}

1. 四川大学华西基础医学与法医学院 组织胚胎学与神经生物学教研室(成都 610041);
2. 四川大学华西基础医学与法医学院 生物化学与分子生物学教研室(成都 610041)

【摘要】 目的 探究早期系统性给予白介素-10(IL-10)对成年大鼠胫神经损伤后周围性神经病理性疼痛的影响。**方法** 成年雄性 SD 大鼠随机分为假手术组、胫神经永久性横断伤(即改良型备用性神经损伤, modified spared nerve injury, mSNI)组、IL-10 给药的 mSNI 组和磷酸缓冲盐溶液(PBS)给药的 mSNI 组, 每组各 6 只。根据各组的设定进行右侧胫神经永久横断或相应假手术, 并在术后立即一次性腹腔注射 50 μg IL-10(0.1 mg/mL)或等体积 PBS。每组动物分别于术前(0 d)及术后 4/5 d、7/8 d、14/15 d 在后肢足底隐神经和腓肠神经支配皮肤区域进行足底实验、丙酮测试、von Frey hairs 测试、针刺实验以检测其疼痛反应。此外, 随机选取 6 只 SD 大鼠建立坐骨神经分支选择损伤(spared nerve injury, SNI)模型(胫神经和腓总神经联合横断), 并在术后 8 d 观察其后肢足跖外翻状态与 mSNI 组的异同。**结果** mSNI 组大鼠损伤同侧后肢足跖外翻状态较 SNI 组明显减轻。在足底实验、丙酮测试、von Frey hairs 测试、针刺实验 4 种测试中, mSNI 组大鼠损伤同侧足底的隐神经和腓肠神经支配皮肤区域在术后 4/5 d 均出现明显的病理性疼痛反应, 并持续到术后 14/15 d。而其损伤对侧及假手术动物损伤同侧及对侧均无明显的病理性疼痛反应。IL-10 给药的 mSNI 组大鼠在损伤同侧足底的隐神经和腓肠神经支配皮肤区域的各种病理性疼痛行为反应在术后 4~7 d 均得到明显的缓解, 并持续到术后 15 d, 而 PBS 给药的 mSNI 组损伤同侧仍持续保持明显的神经病理性疼痛反应。**结论** 成年大鼠胫神经永久性横断是一种有效的周围性神经病理性疼痛模型, 早期系统性注射的给药方式可有效发挥 IL-10 对周围性神经病理性疼痛的抑制作用。

【关键词】 胫神经永久性横断 神经病理性疼痛 白介素-10

Early Systemic Administration of IL-10 Inhibits Neuropathic Pain in Adult Rats with Tibial Nerve Injury FENG Ya-ping^{1,2}, DING You-quan¹, REN Hong-yi¹, LI Xuan-yang¹, QIN Yang², QI Jian-guo^{1△}. 1. Department of Histology, Embryology and Neurobiology, West China School of Preclinical and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, West China School of Preclinical and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: jgqi@scu.edu.cn

【Abstract】 Objective To determine the effect of early systemic administration of IL-10 on peripheral neuropathic pain induced by tibial nerve permanent transection [modified spared nerve injury (mSNI)] in adult rats. **Methods** Male adult Sprague-Dawley (SD) rats (ten-week old, 250-300 g) with mSNI were randomly divided into mSNI, sham-operated, IL-10 intervention (intraperitoneal injection), PBS intervention (intraperitoneal injection) groups, each containing six rats. Intraperitoneally injections (IL-10 or PBS) were given immediately after surgeries for a single regime with a dosage of 500 μL (0.1 mg/mL). Plantar test, von Frey hairs test, pinprick test and acetone test were performed before and after tibial nerve injuries (0 d, 4/5 d, 7/8 d, 14/15 d) to evaluate region-specific pain responses of the rats on the plantar sural and saphenous skin territories of ipsilateral and contralateral hindpaws. The hindpaw position (on 8 d) of six additional rats with standard SNI was compared with those with mSNI. **Results** The rats with standard SNI showed an eversion posture of hindpaws, more prominent than those with mSNI. Region-specific pathological pain evoked by mechanical and thermal stimuli on the sural and saphenous skin territories of the plantar surfaces of rat hindpaws was demonstrated on the ipsilateral rather than contralateral hindpaws. This effect was shown in the rats with mSNI but not in those with sham operations. Compared with PBS, early intraperitoneal injection of IL-10 significantly and persistently attenuated either allodynia or hyperalgesia

* 四川省科技厅科技支撑计划项目(No. 2013SZ0069)资助

△ 通信作者, E-mail: jgqi@scu.edu.cn

in the rats with mSNI. **Conclusion** Tibial nerve permanent transection models of adult rats can be used as a simple but useful rodent model of peripheral neuropathic pain. Early systemic administration of IL-10 impairs the pathogenesis of neuropathic pain induced by tibial nerve injuries.

【Key words】 Tibial nerve permanent transection Neuropathic pain Interleuk-10

周围性神经病理性疼痛是因外部创伤、代谢损伤、感染或癌细胞入侵等因素累及周围神经引起的一种慢性疼痛,临床上十分常见^[1]。持续性疼痛状态不仅影响患者的工作和生活能力,还会增加焦虑、抑郁等情感障碍的发病率^[2]。因此,周围性神经病理性疼痛近来受到越来越多的关注和研究。

目前已报道有多种周围性神经病理性疼痛的动物模型,包括坐骨神经慢性压迫损伤(chronic constriction injury, CCI)、脊神经结扎(spinal nerve ligation, SNL)和坐骨神经分支选择损伤(即备用性神经损伤, spared nerve injury, SNI)等模型^[3-4]。经典的 SNI 模型是将坐骨神经分支的胫神经和腓总神经完全横断,保留完整的腓肠神经^[4]。相较于其他模型而言, SNI 模型的手术操作相对简单,损伤程度小,腓肠神经支配的皮肤区域在损伤后迅速出现很多与临床神经病理性疼痛综合征相似的特征^[4-5]。然而,LEE 等^[6]发现坐骨神经分支的不同损伤类型可使大鼠产生不同程度的疼痛行为反应,并发现胫神经和腓肠神经同时横断或只损伤胫神经会产生较为剧烈的疼痛阈值变化。SNI 模型疼痛反应的差异性可能与损伤神经或保留完整神经的某些特征有关,其中,胫神经在疼痛过程中可能发挥着重要的作用^[7]。这些研究表明,只损伤胫神经可能是一种比经典 SNI 更为稳定有效的周围性神经病理性疼痛模型。

白介素-10(interleukin-10, IL-10)是一种典型的免疫调控性细胞因子,在多种动物模型上鞘内给予大剂量 IL-10 蛋白,显示其对神经病理性疼痛具有阻断和逆转作用^[8]。然而,IL-10 蛋白半衰期短,在鞘内仅能存留数小时,只能暂时性地抑制疼痛^[9-12],而且,鞘内注射存在很大的安全风险。因此探索更为安全有效的 IL-10 给药方式是非常有必要的。本研究旨在通过对 SNI 模型进行改良,仅损伤胫神经,同时分析其行为变化,并以此为基础检测早期系统性腹腔注射 IL-10 对胫神经损伤后大鼠神经病理性疼痛的治疗效果。

1 对象与方法

1.1 实验动物和分组

30 只 10 周龄的成年雄性 SD 大鼠,体质量为 250~300 g,购自四川大学实验动物中心。动物饲养在(22±1)℃的室温、12 h/12 h 明/暗交替的光照空间中,能够自由获取水和粮食。所有的动物实验均严格按照四川大学动物保护和伦理委员会的要求和美国国立卫生研究院实验动物保护和使用指南(出版号 85-23, 1985 修订版)执行。大鼠随机分为 5 组:假手术组、单纯胫神经损伤组(即改良型备用性神经损伤, modified spared nerve injury, mSNI 组)、IL-10 给药的 mSNI 组、磷酸缓冲盐溶液(PBS)给药的 mSNI 组以及胫神经、腓总神经联合损伤组(SNI 组)。每组各 6 只动物。

1.2 动物手术和药物治疗

将 mSNI 组、IL-10 给药的 mSNI 组和 PBS 给药的 mSNI 组大鼠按照 LEE 等^[6]报道的方法建立胫神经永久性横断伤(mSNI)模型。暴露大鼠右侧坐骨神经,小心游离周围的结缔组织,识别坐骨神经的 3 个分支,即胫神经、腓总神经和腓肠神经。在右侧坐骨神经 3 支分叉处的远端用 5-0 的缝合线紧紧结扎胫神经并剪下约 5 mm 的长度,保留完整的腓总神经和腓肠神经。逐层缝合肌肉和皮肤后,将大鼠置于 37℃的热板上等待苏醒。SNI 组动物,手术横断其右侧胫神经和腓总神经,其余手术过程及护理与前同。假手术组大鼠进行除胫神经结扎并剪断以外的所有操作步骤。在实验过程中,所有的动物独立饲养以便术后护理。根据各组的设定,在胫神经损伤手术完成后立即一次性腹腔注射 50 μg IL-10(#400-19, PeproTech, USA)或 PBS。其中,IL-10 的使用剂量参照 ORUCKAPTAN 等^[13]的报道,使用浓度为 0.1 mg/mL,溶于灭菌的 1×PBS(pH7.4)中。需要注意的是,在 IL-10 配制及溶解过程中不能有任何形式的震荡,应静置一段时间使其溶解并均匀扩散。

1.3 疼痛行为学测试

本实验中的疼痛行为学测试包括机械性痛觉异常(von Frey hairs 测试)、机械性痛觉过敏(针刺实验)、冷痛觉过敏(丙酮测试)和热痛觉异常(足底实验)。在每次进行所有测试之前,待测大鼠均放置于行为学测试玻璃箱内适应 30~60 min,待其安静后

才开始测试。测试位置是后肢足底表面的内侧区和外侧区,即分别受未损伤的隐神经和腓肠神经支配的区域^[14]。为减小实验误差,足底实验比其他 3 种测试提前 1 d 进行。其余行为测试在同一天内的顺序分别是丙酮测试、von Frey hairs 测试、针刺实验,测试时间为术前(0 d)和术后 5 d、8 d、15 d。

1.3.1 热痛觉异常 依据文献^[15]报道的方法评估热痛,使用痛觉计(Ugo Basile, Comerio, Italy)进行足底实验。红外光源强度设定为 40 mW/cm²,光刺激的切断时间设定为 22 s,以避免组织损伤。将红外光源放置在三隔围箱底面玻璃板的下面,光源中心对准大鼠后足测试区域。待大鼠提足,记录红外光线刺激开始到大鼠抬足的时间间隔。每只大鼠重复进行 3 次实验,获取大鼠热敏痛潜伏期平均值。每两次测试之间至少间隔 10 min,防止大鼠灼伤。实验过程中,由于大鼠移动等情况所造成的计时停止不计入实验结果,应重新测定。

1.3.2 冷痛觉过敏 冷痛的评估是依据 REN 等^[16]的方法,进行丙酮测试。用针头已磨平的 1 mL 注射器吸取 10 μ L 丙酮,将丙酮浸润到待测足底皮肤区域的表面,但针头并不接触皮肤。滴加丙酮后,如果大鼠提足或舔舐后足即为阳性反应,并记录大鼠后足抬起的持续时间;反之则为阴性,抬足时间记为 0 s。如果抬足持续时间小于 0.5 s 或大于 10 s,则分别记作 0.5 s 或 10 s。每只大鼠重复进行 5 次实验,以平均值为结果。每两次测试之间至少间隔 3 min。

1.3.3 机械性痛觉异常 机械性痛觉异常是依据 CHAPLAN 等^[17]报道的方法进行 von Frey hairs 测试,并进行了一些改进。用不同折力的 von Frey 纤毛(DanMic Global, California, USA)给予大鼠后足底机械性刺激,采用 up and down 的方法测定其 50% 爪缩阈值。将纤毛刺向大鼠后足的测试区域,使纤毛呈 S 或 C 形,并保持 6~8 s。当出现提足或舔舐的情况时,记录为阳性反应。所有测试均从

2.0 g 折力的纤毛开始至 15 g 止,若大鼠对所有纤维均有反应或无反应时,结果分别记为 0.2 g 或 15 g。根据公式^[17]可计算得到 50% 爪缩阈值。

1.3.4 机械性痛觉过敏 机械性痛觉过敏是依据 DECOSTERD 等^[4]报道的方法进行针刺实验。用一定力度将大头针刺向大鼠后足的外侧和内侧,但并不穿透皮肤,记录针刺后大鼠开始提足或舔舐到停止其行为的持续时间,有效的时间范围是 0.5~10 s(短于 0.5 s 或大于 10 s 的抬足或舔舐分别记作 0.5 s 或 10 s)。每只大鼠重复进行 5 次实验,以平均值为结果。每两次测试之间至少间隔 5 min。

1.4 统计学方法

计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用重复测量的多因素方差分析(2WAY-RM ANOVA)和 Dunn 检验,分析实验动物在不同组别和不同损伤时间中疼痛反应的差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 mSNI 损伤后大鼠的疼痛行为学变化

SNI 和 mSNI 两种损伤 8 d 后大鼠后肢足跖呈不同的姿势。在两种损伤条件下,大鼠对侧后肢的姿势均未发生明显改变(图 1A、图 1B),但 SNI 大鼠损伤同侧后肢足跖明显外翻,影响了足底皮肤的行为学测试(图 1C),而在 mSNI 模型中,胫神经损伤同侧的后肢足跖并未出现明显外翻的现象(图 1D)。另外,两种模型的实验动物整个实验过程中并未出现伤肢自噬现象。

与手术前相比,mSNI 组大鼠在手术同侧足底皮肤的隐神经和腓肠神经支配区都出现十分显著的病理性疼痛行为反应。足底实验结果显示,(图 2A、2B)术后 4 d 隐神经支配区,热痛潜伏期明显缩短并一直持续到 14 d($P < 0.001$),在腓肠神经支配区也出现相同的变化($P < 0.001$)。丙酮测试结果(图 2C、2D)显示,术后 5 d 损伤同侧足底隐神经和腓肠神经支配区都出现大鼠提足或舔舐持续时间的明显

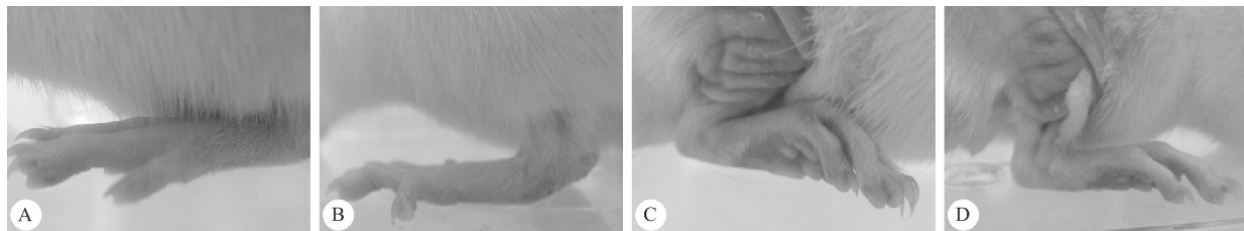


图 1 SNI 组和 mSNI 组大鼠在损伤 8 d 后后肢足跖的姿势

Fig 1 Position of hindpaws 8 d after nerve lesions in the rats with SNI or mSNI

A: Contralateral of SNI group; B: Contralateral of mSNI group; C: Ipsilateral of SNI group; D: Ipsilateral of mSNI group

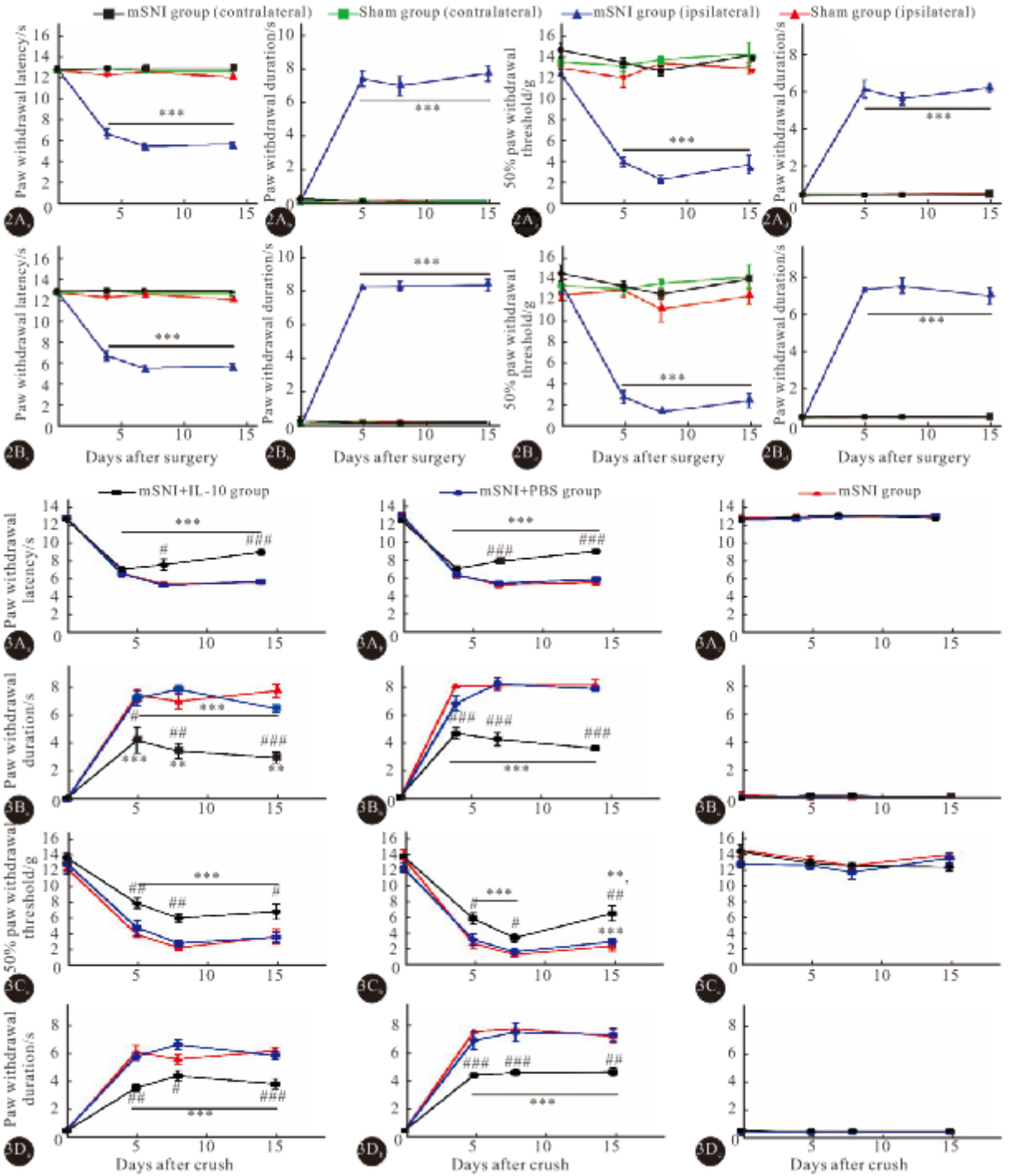


图 2 mSNI 组大鼠右侧胫神经损伤后疼痛行为反应

图 3 早期系统性注射 IL-10 对 mSNI 大鼠右侧胫神经损伤后神经病理性疼痛的影响

Fig 2 The impairment of neuropathic pain in rats with tibial mSNI

Fig 3 Effect of early systemic administration of IL-10 on the pathogenesis of neuropathic pain in rats with tibial mSNI

Fig 2, A: Saphenous; B: Sural; a: Plantar test; b: Acetone test; c: Von Frey hairs test; d: Pinprick test. Fig 3, A: Plantar test; B: Acetone test; C: Von Frey hairs test; D: Pinprick test; a: Saphenous of ipsilateral; b: Sural of ipsilateral; c: Contralateral. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, vs. 0 d in the same group; # $P<0.05$, ## $P<0.01$, ### $P<0.001$, vs. mSNI

延长,这个现象一直持续到术后 15 d($P<0.001$)。mSNI 模型使大鼠出现机械性痛觉异常,von Frey hairs 测试结果(图 2E、2F)显示,术后 5~15 d,手术

同侧足底隐神经和腓肠神经支配区的 50% 爪缩阈值低于手术对侧的相应值($P<0.001$)。mSNI 模型也造成大鼠机械性痛觉过敏,针刺实验结果(图 2G、

2H)显示,术后 5~15 d,在损伤同侧足底隐神经和腓肠神经支配皮肤区域内,大鼠提足或舔舐持续时间明显延长($P<0.001$)。假手术组动物的同侧和对侧后肢足底皮肤均保持正常的机械敏感性和热敏感性。所有行为学测试中,大鼠损伤同侧和对侧足底皮肤的疼痛基准值都保持在正常动物的水平,在所有测试及整个测试时间内并未发生明显的疼痛阈值变化。

2.2 IL-10 给药后 mSNI 损伤大鼠的疼痛行为学变化

给药前,mSNI 大鼠损伤同侧后肢足底皮肤均表现出显著的病理性疼痛行为反应($P<0.001$),而其对侧未发生明显的疼痛阈值变化($P>0.05$)(图 3),说明给药组的 mSNI 大鼠的基准疼痛行为反应是正常的。大鼠 IL-10 腹腔注射后,mSNI 损伤对侧大鼠的后肢足底皮肤隐神经和腓肠神经支配区均保持正常的感觉功能。PBS 腹腔注射后,胫神经损伤对侧后肢的病理性疼痛行为反应无明显变化($P>0.05$)。而 IL-10 腹腔注射后,大鼠损伤同侧足底皮肤区域的疼痛阈值发生了明显的改变。IL-10 给药的大鼠损伤同侧隐神经和腓肠神经支配皮肤区域的热痛阈值在术后 7 d 开始回升($P<0.05$),在术后 14 d 热痛异常症状得到明显的改善($P<0.001$)。在损伤同侧隐神经支配皮肤区域给予 10 μL 丙酮进行冷刺激后,IL-10 治疗大鼠从术后 4 d 迅速出现后足回缩延迟时间缩短的现象($P<0.05$),到术后 15 d 大鼠痛觉反应已得到显著的缓解($P<0.001$),并且这个现象在腓肠神经支配皮肤区域表现得更为明显(在各个时间点 P 均 <0.001)。IL-10 注射后也缓解了大鼠的机械性痛觉异常,且在术后第 5 d 的隐神经和腓肠神经支配皮肤区域便已出现大鼠爪缩阈值的回升,并一直持续到术后 15 d。针刺实验也表明了 IL-10 治疗能使 mSNI 大鼠的病理性疼痛得到缓解。术后 5~15 d,大鼠损伤同侧测试皮肤区域的机械性痛觉过敏症状明显改善。

3 讨论

目前对周围性神经病理性疼痛的研究强调外周炎症和免疫反应的参与及其作用。IL-10 作为一个重要的炎症和免疫调控因子,其与神经病理性疼痛的关系已受到越来越多的关注。本研究通过早期系统性腹腔注射的给药方式,在单纯横断胫神经的 mSNI 模型大鼠上,证实了给予 IL-10 对周围性神经病理性疼痛具有显著的抑制效果。

与既往研究不同,本研究采用只横断胫神经的 mSNI 损伤模型,检测 IL-10 对周围性神经病理性疼痛的影响。我们观察到,与 SNI 模型大鼠不同,mSNI 损伤大鼠后肢足跖并未出现明显的外翻状况,其行为学测试比 SNI 模型更为简便和准确。大鼠足部姿势的差异性与足底皮肤失神经支配有关,并不与疼痛的存在直接相关^[18]。坐骨神经分支的胫神经、腓总神经和腓肠神经在功能、传入或传出纤维及纤维数量等方面是不同的^[7]。足底皮肤主要是由胫神经和腓肠神经的感觉纤维所支配,而腓总神经主要支配后肢足背的内侧部分,保留这条腓总神经能保护动物足背的运动功能^[6,19]。另外,痛觉敏感性的发生可能依赖于这些重要神经纤维的损伤数量,而胫神经包括了很大一部分的运动和感觉纤维^[7]。不同类型的神经损伤使皮肤和肌传入神经元产生不同的反应,并参与病理性疼痛的不同发展过程^[7]。本研究结果表明,mSNI 模型手术操作更为简单,并能引起持续且强烈的异常性疼痛和痛觉过敏反应,这就为疼痛机制研究和药物评估提供了一个有效的周围性神经病理性疼痛模型。

本研究观察到,mSNI 损伤后大鼠损伤同侧后肢足底的各种疼痛阈值均发生了显著的变化,并一直持续到整个测试期间。而假手术以及 mSNI 损伤对侧大鼠足底皮肤区域的疼痛阈值在整个实验期间均未发生明显改变,且 mSNI 手术动物在神经损伤前的基准疼痛阈值也保持在正常水平,这就排除了假手术及动物本身对行为测试结果的影响。综上所述,我们观察到的大鼠在隐神经和腓肠神经支配的足底皮肤区域疼痛阈值的变化是由胫神经损伤引起的特异性反应,且手术对侧后肢足底不会出现镜像痛。

本研究发现,早期腹腔注射 IL-10 能有效抑制 mSNI 损伤大鼠的痛觉异常和痛觉过敏现象,提示给予 IL-10 对神经病理性疼痛具有抑制作用。所有给予了 IL-10 的大鼠在 mSNI 损伤后均表现出明显的疼痛阈值变化,并且给药大鼠损伤对侧未出现明显的痛觉变化,排除了动物本身对药物治疗效果的干扰。PBS 腹腔注射后,大鼠并未出现明显的病理性疼痛减轻反应。综上所述,IL-10 对胫神经损伤引起的神经病理性疼痛的抑制作用是特异性的。

IL-10 抑制神经病理性疼痛的机制目前尚不清楚。有研究认为,IL-10 抑制促炎因子产生且阻碍其功能活性,同时上调内源性抗炎因子的表达以起到抗炎作用,可能是其镇痛效果的重要机制^[8,20]。

本研究发现在长达 15 d 的测试时间内,IL-10 的疼痛缓解效应持续存在但 IL-10 蛋白在脑脊液和大鼠鞘内的半衰期仅有 2 h 左右^[9],提示早期系统性注射 IL-10 的镇痛效果可能并不仅仅在于注射的 IL-10 本身。周围神经损伤能破坏血脊髓屏障(blood-spinal cord barrier,BSCB),而 BSCB 完整性的破坏能加速与神经病理性疼痛密切相关的炎症调节物和外周巨噬细胞等免疫细胞浸润到脊髓,促炎因子能加速 BSCS 的打开,而抗炎因子 IL-10 可通过抑制促炎因子的产生,阻碍神经损伤引起的屏障破坏,从而缓解神经病理性疼痛^[21]。

外周神经损伤也能引起脊髓内胶质细胞的活化,继而释放多种促炎因子参与神经病理性疼痛^[1]。目前研究表明 IL-10 受体并不存在于脊髓神经元,而是在胶质细胞上表达,因此 IL-10 可能间接通过抑制胶质细胞来源的促炎因子等神经兴奋性毒性产物来促进神经元存活,从而抑制神经病理性疼痛^[12]。另外,活化的胶质细胞也能分泌 IL-10,其内源性增多能进一步影响胶质细胞活性和 T 细胞的浸润并促进神经元的存活^[22]。而脊髓内 T 细胞与小胶质细胞之间的相互作用可增加多发性硬化症患者脑脊液中的 IL-10 含量^[23]。IL-10 内源性表达的上调可能使其达到抑制周围性神经病理性疼痛的长期治疗效果。

综上所述,IL-10 的早期系统性给药方式既安全简便又能有效发挥其抑制周围性神经病理性疼痛的治疗效果,但其镇痛作用实现的具体机制尚未可知,仍需进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] RISTOIU V. Contribution of macrophages to peripheral neuropathic pain pathogenesis. *Life Sci*, 2013, 93(23): 870-881.
- [2] 代建国, 张卫华, 代敏. 痛性周围性神经病变中西医结合治疗进展. *中国医药指南*, 2012, 10(8): 372-373.
- [3] JAGGI AS, JAIN V, SINGH N. Animal models of neuropathic pain. *Fundam Clin Pharmacol*, 2011, 25(1): 1-28.
- [4] DECOSTERD I, WOOLF CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain*, 2000, 87(2): 149-158.
- [5] ERICHSEN HK, BLACKBURN-MUNRO G. Pharmacological characterisation of the spared nerve injury model of neuropathic pain. *Pain*, 2002, 98(1/2): 151-161.
- [6] LEE BH, WON R, BAIK EJ, *et al*. An animal model of neuropathic pain employing injury to the sciatic nerve branches. *Neuroreport*, 2000, 11(4): 657-661.
- [7] BOURQUIN AF, SÜVEGES M, PERTIN M, *et al*. Assessment and analysis of mechanical allodynia-like behavior induced by spared nerve injury (SNI) in the mouse. *Pain*, 2006, 122(1/2): 14. e1-e14 [2005-10-24]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030439590500535X>. doi: 10.1016/j.pain.2005.10.036.
- [8] MILLIGAN ED, LANGER SJ, SLOANE EM, *et al*. Controlling pathological pain by adenovirally driven spinal production of the anti-inflammatory cytokine, interleukin-10. *Eur J Neurosci*, 2005, 21(8): 2136-2148.
- [9] SHEN KF, ZHU HQ, WEI XH, *et al*. Interleukin-10 down-regulates voltage gated sodium channels in rat dorsal root ganglion neurons. *Exp Neurol*, 2013(247): 466-475 [2013-01-25]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488613000319>. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.01.018.
- [10] ZHENG W, HUANG W, LIU S, *et al*. IL-10 mediated by herpes simplex virus vector reduces neuropathic pain induced by HIV gp120 combined with ddC in rats. *Mol Pain*, 2014(10): 49 [2014-07-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4126348/>. doi: 10.1186/1744-8069-10-49.
- [11] MILLIGAN ED, SLOANE EM, LANGER SJ, *et al*. Repeated intrathecal injections of plasmid DNA encoding interleukin-10 produce prolonged reversal of neuropathic pain. *Pain*, 2006, 126(1/2/3): 294-308.
- [12] MILLIGAN ED, SLOANE EM, LANGER SJ, *et al*. Controlling neuropathic pain by adeno-associated virus driven production of the anti-inflammatory cytokine, interleukin-10. *Mol Pain*, 2005(1): 9 [2015-02-25]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1079940/>. doi: 10.1186/1744-8069-1-9.
- [13] ORUCKAPTAN HH, OZISIK P, ATILLA P, *et al*. Systemic administration of interleukin-10 attenuates early ischemic response following spinal cord ischemia reperfusion injury in rats. *J Surg Res*, 2009, 155(2): 345-356.
- [14] COBIANCHI S, DE CRUZ J, NAVARRO X. Assessment of sensory thresholds and nociceptive fiber growth after sciatic nerve injury reveals the differential contribution of collateral reinnervation and nerve regeneration to neuropathic pain. *Exp Neurol*, 2014(255): 1-11 [2014-02-16]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488614000533>. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.02.008.
- [15] HARGREAVES K, DUBNER R, BROWN F, *et al*. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain*, 1988, 32(1): 77-88 [1988-01-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3340425>. doi: 10.1016/0304-3959(88)90026-7.
- [16] REN HY, DING YQ, XIAO X, *et al*. Behavioral characterization of neuropathic pain on the glabrous skin areas reinnervated solely by axotomy-regenerative axons after adult rat sciatic nerve crush. *Neuroreport*, 2016, 27(6): 404-414.
- [17] CHAPLAN SR, BACH FW, POGREL JW, *et al*. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods*, 1994, 53(1): 55-63.
- [18] LI D, YANG H, MEYERSON BA, *et al*. Response to spinal cord stimulation in variants of the spared nerve injury pain model. *Neurosci Lett*, 2006, 400(1/2): 115-120.
- [19] SHIELDS SD, ECKERT WA, 3rd, BASBAUM AI. Spared nerve injury model of neuropathic pain in the mouse: a behavioral and anatomic analysis. *J Pain*, 2003, 4(8): 465-470.

- metabolism and inflammation. PLoS One, 2010, 5(7): e11765 [2016-01-17]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2909263/pdf/pone.0011765.pdf>. doi: 10.1371/journal.pone.0011765.
- [3] DE NARNO D, DE NARNO CM, LATZ E. New insights into mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome and its role in lung disease. Am J Pathol, 2014, 184(1): 42-54.
- [4] TAN MS, YU JT, JIANG T, *et al.* The NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease. Mol Neurobiol, 2013, 48(3): 875-882.
- [5] 易敏, 高荔, 庞博, 等. NLRP3 炎性体加重小鼠脑缺血再灌注损伤的机制探讨. 山东医药, 2014, 54(25): 7-9.
- [6] YANG F, WANG Z, WEI X, *et al.* NLRP3 deficiency ameliorates neurovascular damage in experimental ischemic stroke. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(4): 660-667.
- [7] 续洁琨, 栗原博, 郑洁静, 等. 丹参酮类化合物对小鼠应激性肝损伤的保护作用. 药学报, 2006, 41(7): 631-635.
- [8] 郑言博, 马卓. 葱醌类化合物抗菌及抗肿瘤生物活性的研究. 湖北中医杂志, 2012, 34(2): 74-76.
- [9] 张世英, 刘继光, 赵刚. 丹参酮 II A 局部注射正畸牙移动后复发阶段破骨细胞分化因子的表达. 中国组织工程研究, 2014, 18(11): 1730-1736.
- [10] 李玉萍, 顾兵, 刘建涛, 等. 丹参酮 II A 的研究进展. 时珍国医国药, 2010, 21(7): 1770-1772.
- [11] WU WY, WANG WY, MA YL, *et al.* Sodium tanshinone II A silicate inhibits oxygen-glucose deprivation/recovery-induced cardiomyocyte apoptosis via suppression of the NF- κ B/TNF- α pathway. Br J Pharmacol, 2013, 169(5): 1058-1071.
- [12] 何治, 潘志红, 鲁文红. 丹参酮 II A 对局灶性脑缺血大鼠的神经保护作用及其机制初探. 中药药理与临床, 2009, 25(5): 32-34.
- [13] 严如华, 范乃兵. 丹参酮 II A 对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用. 首都医药, 2010, 17(14): 56.
- [14] 李浩, 刘开祥, 俸军林, 等. 丹参酮 II A 对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用及机制. 时珍国医国药, 2008, 19(7): 1648.
- [15] 李浩, 俸军林, 刘开祥. 丹参酮 II A 对鼠脑缺血再灌注损伤凋亡基因表达的影响. 时珍国医国药, 2009, 20(1): 82.
- [16] 吴丽蓉, 罗勇. 大鼠大脑皮质神经元氧糖剥夺/复氧模型的建立. 中风与神经疾病杂志, 2008, 25(1): 62.
- [17] PENDLEBURY ST, ROTHWELL PM. Prevalence, incidence and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol, 2009, 8(11): 1006-1018.
- [18] WATANABE T, YUKI S, EGAWA M, *et al.* Protective effects of MCF-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions. J Pharmacol Exp Ther, 1994, 268(3): 1597-1604.
- [19] FANN DY, LEE SY, MANZANERO S, *et al.* Intravenous immunoglobulin suppresses NLRP1 and NLRP3 inflammasome-mediated neuronal death in ischemic stroke. Cell Death Disease, 2013, 4(9): e790 [2016-04-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3789184/pdf/cddis.2013.326.pdf>. doi: 10.1038/journal.cddis.2013.326.
- [20] MCGETTRICK AF, O'NEILL LA. NLRP3 and IL-1 β in macrophages as critical regulators of metabolic diseases. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(Suppl 3): 19-25.
- [21] MARTINON F. Detection of immune danger signals by NALP3. Leukoc Biol, 2008, 83(3): 507-511.
- [22] CHEN Y, WU X, YU S, *et al.* Neuroprotection of tanshinone II A against cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibition of macrophage migration inhibitory factor in rats. PLoS One, 2012, 7(6): e40165 [2016-01-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3387137/pdf/pone.0040165.pdf>. doi: 10.1371/journal.pone.0040165.

(2016-02-02 收稿, 2016-06-03 修回)

编辑 吕熙

(上接第 641 页)

- [20] SMITH NM, GACHULINCOVA I, HO D, *et al.* An unexpected transient breakdown of the blood brain barrier triggers passage of large intravenously administered nanoparticles. Sci Rep, 2016(6): 22595 [2016-03-04]. <http://www.nature.com/articles/srep22595>. doi: 10.1038/srep22595.
- [21] ECHEVERRY S, SHI XQ, RIVEST S, *et al.* Peripheral nerve injury alters blood-spinal cord barrier functional and molecular integrity through a selective inflammatory pathway. J Neurosci, 2011, 31(30): 10819-10828.
- [22] VILLACAMPA N, ALMOLDA B, VILELLA A, *et al.* Astrocyte-targeted production of IL-10 induces changes in microglial reactivity and reduces motor neuron death after facial nerve axotomy. Glia, 2015, 63(7): 1166-1184.
- [23] CHABOT S, YONG VW. Interferon beta-1b increases interleukin-10 in a model of T cell-microglia interaction: relevance to MS. Neurology, 2000, 55(10): 1497-1505.

(2016-05-04 收稿, 2016-07-27 修回)

编辑 汤洁