

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.14.008

Nec-1 鞘内注射抑制炎性反应对大鼠外周神经病理性疼痛的影响^{*}

张秀梅

江西省赣州市人民医院麻醉科,江西赣州 341000

摘要:**目的** 分析程序性坏死特异性抑制剂(Nec-1)鞘内注射抑制炎性反应对大鼠外周神经病理性疼痛的影响。**方法** 选取 45 只雄性 SD 大鼠为研究对象,将 45 只大鼠按照随机数字表法分为对照组、损伤组、损伤给药组,每组 15 只。对照组为空白组不做任何处理,损伤组给予坐骨神经损伤,损伤给药组给予坐骨神经损伤,并在术后 5 d 给予 Nec-1 鞘内注射治疗,分别于术前 1 d,术后 1、3、5、7、10、12、14 d 观察 3 组大鼠热刺激缩足反射潜伏期(TWL)、机械缩足反射阈值(MWT)。术后 14 d 采用酶联免疫吸附试验检测所有大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 水平,将所有大鼠麻醉处死,取 L₄~L₆ 段脊髓背角,使用 Western blot 法检测大鼠混合系激酶区域样蛋白(MLKL)、受体相互作用蛋白(RIP)1、RIP3 水平。**结果** 3 组大鼠术前 1 d TWL、MWT 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组术前 1 d 与术后 1、3、5、7、10、12、14 d TWL、MWT 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。损伤组 TWL、MWT 术后 1、3、5、7、10、12、14 d 明显下降,与术前 1 d 比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。损伤给药组术后 1、3、5 d TWL、MWT 较术前 1 d 明显下降,给药后出现升高,术后 7、10、12、14 d TWL、MWT 较术后 1、3、5 d 明显升高,差异有统计学意义($P<0.001$)。MLKL、RIP1、RIP3 水平在对照组、损伤给药组、损伤组依次升高,两两比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平在对照组、损伤给药组、损伤组中依次升高,两两比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。**结论** Nec-1 鞘内注射可以对大鼠外周神经病理性疼痛产生积极影响,还可有效抑制脊髓背角细胞的坏死性凋亡,降低大鼠炎症因子水平。

关键词: 热刺激缩足反射潜伏期; 程序性坏死特异性抑制剂; 坐骨神经损伤; 神经病理性疼痛; 白细胞介素-6; 机械缩足反射阈值

中图分类号:R614.4+1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)14-1904-04

Effect of intrathecal injection of Nec-1 to inhibit inflammatory response on peripheral neuropathic pain in rats^{*}

ZHANG Xiumei

Department of Anesthesia, Ganzhou People's Hospital, Ganzhou, Jiangxi 341000, China

Abstract:**Objective** To analyze the effect of intrathecal injection of a specific inhibitor of programmed Nec-1 on the peripheral neuropathic pain in rats. **Methods** A total of 45 male SD rats were selected as the research subjects, and divided into control group, injury group and injury administration group according to random number table method, 15 rats in each group. The control group was the blank group without any treatment, injury group was given the sciatic nerve injury, injury administration group was given the sciatic nerve damage, and given Nec-1 intrathecal injection treatment after surgery 5 d, thermal stimulus retraction latency (TWL), mechanical withdrawal reflex threshold (MWT) were observed at 1 d before surgery, 1, 3, 5, 7, 10, 12, 14 d after surgery. After surgery 14 d, the levels of tumor necrosis factor - α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay, all rats were anesthetized and sacrificed, and the levels of rat hybrid kinase domain-like protein (MLKL), receptor interacting protein (RIP)1 and RIP3 were detected by Western blot. **Results** There was no significant difference on TWL and MWT among 3 groups 1 day before surgery ($P>0.05$). There was no significant difference on TWL and MWT between the control group at 1 d before surgery and 1, 3, 5, 7, 10, 12, 14 d after surgery ($P>0.05$). In the injury group, TWL and MWT decreased significantly at 1, 3, 5, 7, 10, 12, 14 d after surgery, the differences were statistically significant compared with at 1 d before surgery ($P<0.001$). In the injury administration group, TWL and MWT at 1, 3 d and 5 d after surgery decreased significantly compared with at 1 d before sur-

^{*} 基金项目:江西省教育厅科学技术研究项目(160996)。

作者简介:张秀梅,女,主治医师,主要从事慢性疼痛研究。

gery, and increased after administration. TWL and MWT at 7, 10, 12 and 14 d after surgery increased significantly compared with at 1, 3 and 5 d after surgery, with statistical significance ($P < 0.001$). The levels of MLKL, RIP1 and RIP3 in control group, injury administration group and injury group increased successively, the differences were statistically significant ($P < 0.001$). The levels of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in control group, injury administration group and injury group increased successively, the differences were statistically significant ($P < 0.001$). **Conclusion** Nec-1 intrathecal injection has a positive effect on peripheral neuropathic pain in rats, and it could also effectively inhibit the necrotizing apoptosis of spinal dorsal horn cells and improve the level of inflammation in rats.

Key words: thermal stimulus retraction latency; specific inhibitor of programmed necrosis; sciatic nerve injury; neuropathic pathological pain; interleukin-6; mechanical withdrawal reflex threshold

神经病理性疼痛是指由于疾病或者躯体受损后出现的疼痛, 此类疼痛为中枢神经或者外周神经破坏性刺激导致^[1]。目前, 临床上对于神经病理性疼痛的治疗手段多种多样, 但整体治疗效果依旧不够理想。机体受到损伤及细胞坏死性凋亡等均会导致神经细胞出现死亡, 继而引起神经病理性疼痛等。因此, 在神经病理性疼痛改善方面, 可从调节细胞程序性坏死方面入手, 程序性坏死特异性抑制剂(Nec-1)可以对程序性坏死产生抑制作用, 探讨其对炎症反应、外周神经病理性疼痛的影响具有重要意义^[2-4]。本研究以 45 只雄性大鼠为研究对象, 分析 Nec-1 在抑制炎症反应对大鼠外周神经病理性疼痛的影响中的作用, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选取雄性 SD 大鼠 45 只为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组、损伤组、损伤给药组, 每组 15 只。对照组大鼠月龄 2~3 个月, 平均(2.35±0.12)月; 体质量 182~220 g, 平均(192.36±1.87)g。损伤组大鼠月龄 2~3 个月, 平均(2.36±0.12)月; 体质量 180~220 g, 平均(192.41±1.92)g。损伤给药组月龄 2~3 个月, 平均(2.41±0.16)月; 体质量 183~220 g, 平均(192.38±1.88)g。3 组大鼠月龄、体质量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究期间所有大鼠生活环境控制为湿度 40%~70%、温度 18~22 ℃, 自然昼夜光线下饲养, 自由饮水进食, 4 只/笼。

1.2 仪器与试剂 Nec-1 由上海懋康生物科技有限公司提供, PubChem 化学物质编号 24724559, MDL 编号 MFCD00056916 Von-Frey。BME-410A 型热痛刺激仪由北京拜安吉科技有限公司提供。受体相互作用蛋白(RIP)3、RIP1、混合系激酶区域样蛋白(MLKL)抗体, 以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 检测试剂盒由 Abcam 公司提供。

1.3 方法 在损伤组、损伤给药组大鼠腹腔内注射 10%水合氯醛 300 mg/kg 进行麻醉, 手术损伤坐骨神经。术后对损伤给药组大鼠进行鞘内置管, 术后 5 d 给予 Nec-1 鞘内注射治疗, 每天 5 μ g Nec-1+10 μ L 二甲基亚砷(DMSO)储备液注射治疗, 持续至术后

14 d。对照组为空白组不做任何处理。

1.4 观察指标 分别于术前 1 d, 术后 1、3、5、7、10、12、14 d 观察 3 组热刺激缩足反射潜伏期(TWL)、机械缩足反射阈值(MWT), 采用 BME-410A 型热痛刺激仪进行测试, 参照仪器使用说明书进行操作。术后 14 d 采用酶联免疫吸附试验检测所有大鼠 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平, 将所有大鼠麻醉处死, 取 L₄~L₆ 段脊髓背角, 使用 Western blot 法检测大鼠 MLKL、RIP1、RIP3 水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析, 多组间中的两两比较采用 SNK- q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组大鼠 TWL、MWT 比较 3 组大鼠术前 1 d TWL、MWT 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组术前 1 d 与术后 1、3、5、7、10、12、14 d TWL、MWT 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。损伤组 TWL、MWT 术后 1、3、5、7、10、12、14 d 明显下降, 与术前 1 d 比较, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。损伤给药组术后 1、3、5 d TWL、MWT 较术前 1 d 明显下降, 给药后出现升高, 术后 7、10、12、14 d TWL、MWT 较术后 1、3、5 d 明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 1。

表 1 3 组大鼠 TWL、MWT 比较($\bar{x} \pm s, s$)				
组别	<i>n</i>	时间	TWL	MWT
对照组	15	术前 1 d	15.22±0.51	13.64±1.42
		术后 1 d	15.31±0.84	12.54±2.12
		术后 3 d	15.29±0.61	13.23±1.78
		术后 5 d	15.31±0.55	12.88±1.31
		术后 7 d	15.87±0.47	13.21±1.52
		术后 10 d	15.22±0.74	13.32±1.73
		术后 12 d	15.34±0.56	13.35±1.62
		术后 14 d	15.30±0.55	13.35±1.61
		<i>F</i>	1.775	0.619
		<i>P</i>	0.099	0.739

续表 1 3 组大鼠 TWL、MWT 比较($\bar{x}\pm s, s$)				
组别	<i>n</i>	时间	TWL	MWT
损伤组	15	术前 1 d	15.16±0.64	13.86±0.94
		术后 1 d	8.02±1.11	9.07±1.63
		术后 3 d	8.41±0.58	9.52±1.36
		术后 5 d	6.37±0.65	6.37±1.68
		术后 7 d	5.86±0.74	5.54±2.35
		术后 10 d	5.03±0.35	3.84±2.57
		术后 12 d	5.54±0.53	3.55±1.93
		术后 14 d	5.53±0.58	3.56±1.94
		<i>F</i>	360.535	57.835
		<i>P</i>	<0.001	<0.001
损伤给药组	15	术前 1 d	15.33±0.47	14.14±0.71
		术后 1 d	7.54±1.36	8.46±1.72
		术后 3 d	9.06±0.65	8.83±1.45
		术后 5 d	6.04±0.53	6.86±1.44
		术后 7 d	10.64±0.44	10.64±1.43
		术后 10 d	12.23±0.66	11.27±2.35
		术后 12 d	12.24±0.68	11.28±2.34
		术后 14 d	11.83±0.78	11.64±1.88
		<i>F</i>	236.653	25.395
		<i>P</i>	<0.001	<0.001

2.2 3 组大鼠脊髓背角细胞程序性坏死的坏死通路蛋白表达水平比较 术后 14 d, MLKL、RIP1、RIP3 水平在对照组、损伤给药组、损伤组依次升高, 两两比较, 差异有统计学意义($P<0.001$)。见表 2。

表 2 3 组大鼠脊髓背角细胞程序性坏死的坏死通路蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	MLKL	RIP1	RIP3
对照组	15	2.23±0.44* [#]	0.18±0.04* [#]	0.41±0.03* [#]
损伤组	15	12.12±0.41*	0.87±0.17*	2.36±0.14*
损伤给药组	15	2.87±0.31	0.38±0.10	0.75±0.03
<i>F</i>		3 010.881	140.037	2 281.612
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与损伤给药组比较,* $P<0.05$;与损伤组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 3 组大鼠炎症因子水平比较 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平在对照组、损伤给药组、损伤组中依次升高, 两两比较, 差异有统计学意义($P<0.001$)。见表 3。

表 3 3 组大鼠炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g}/\text{mg}$)				
组别	<i>n</i>	TNF- α (ng/mL)	IL-1 β (ng/mL)	IL-6(pg/mL)
对照组	15	24.38±1.43* [#]	22.34±1.04* [#]	43.68±1.03* [#]
损伤组	15	112.69±2.15 [#]	44.67±1.21 [#]	125.96±1.16 [#]
损伤给药组	15	61.87±2.13	30.49±1.17	80.42±1.71
<i>F</i>		7 889.936	1 467.820	14 342.266
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与损伤给药组比较,* $P<0.05$;与损伤组比较,[#] $P<0.05$ 。

3 讨 论

神经病理性疼痛的原因多样,手术类型、年龄、麻醉时间等因素均可对神经病理性疼痛的发病产生影响。目前,在此病治疗中,各种药物所能起到的效果还不够理想,对此病进行有效治疗依旧是临床领域亟待解决的重要问题^[5-8]。有研究表明,患者出现神经病理性疼痛与细胞出现的坏死性凋亡有很大关系,因此在神经病理性疼痛上可向此领域进行深入分析^[9-12]。

RIP1 与 RIP3 形成坏死小体,被认为是程序性坏死的重要分子标志,Nec-1 对 RIP1 与 RIP3 的结合可以产生抑制作用,达到有效阻断坏死性凋亡的目的,继而改善病理性损伤,缓解疼痛^[13-15]。本研究结果显示,损伤组、损伤给药组 TWL、MWT 在术后 1、3、5 d 有明显下降的趋势,说明研究构建的分组具有严谨性与合理性。且研究结果显示损伤给药组 TWL、MWT 先下降后升高($P<0.001$),说明在大鼠损伤后,给予其 Nec-1 鞘内注射对于细胞坏死性凋亡起到抑制作用,可缓解坏死引起的大鼠热痛觉过敏、机械痛觉等^[16-18]。外周神经损伤出现后,可以使大鼠脊髓背角胶质细胞激活,使大鼠炎症因子释放增加,而炎症因子水平的升高又会对大鼠神经病理性疼痛产生重要影响。TNF- α 已被证实可直接激活 RIP1,助力坏死性凋亡。由于 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 可以直接反映炎症因子激活情况,通过对其表达水平的观察可以分析药物对神经病理性疼痛产生的影响。术后 14 d,损伤组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平最高,明显高于损伤给药组,说明损伤组大鼠炎症因子激活明显强于损伤给药组,证明 Nec-1 鞘内注射在抑制炎症反应等方面具有积极作用,继而缓解大鼠神经病理性疼痛^[19-20]。

综上所述,Nec-1 鞘内注射对大鼠外周神经病理性疼痛、炎性反应改善等均有积极意义,可以抑制大鼠脊髓背角细胞的坏死性凋亡,值得深入研究。

参考文献

[1] 罗雀华,常路,刘平平,等. necrostatin-1 鞘内注射抑制炎症反应减轻 SNI 大鼠神经病理性疼痛的实验观察[J]. 中国临床新医学,2020,13(5):495-499.

[2] 张璐,王玉. 羟考酮对神经病理性痛大鼠脊髓背角蛋白表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(14):1470-1473.

[3] JI X,XU F,DONG G,et al. Loading necrostatin-1 composite bone cement inhibits necroptosis of bone tissue in rabbit[J]. Regen Biomater,2019,6(2):113-119.

[4] 陈松峰,寇红伟,尚国伟,等. Necrostatin-1 对压力诱导的髓核细胞自噬及凋亡的影响[J]. 中华实验外科杂志,2021,38(5):878-881.

[5] 何莲瑜,磨洁琳,刘丹丹,等. Nec-1 对亚急性锰暴露大鼠星形胶质细胞异常活化的影响[J]. 现代预防医学,2019,46(21):3960-3963.

[6] 高成灿,孟纯阳. 调节自噬治疗神经病 (下转第 1911 页)

福州地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性分析及方法学比较*

吴贻晨¹, 陈 点^{2,3}, 王尧城^{2,3,4}, 余 鸿^{2,3}, 赖 力^{2,3,4△}, 黄 毅^{2,3,4}

1. 福建中医药大学第一临床学院, 福建福州 350001; 2. 福建省立医院司法鉴定所, 福建福州 350001;
3. 福建省心血管病重点实验室, 福建福州 350001; 4. 福建医科大学省立临床
医学院, 福建福州 350001

摘 要:目的 研究福州地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性分布及其与氯吡格雷代谢相关性, 并比较不同方法在 CYP2C19 基因检测方面的差异。方法 2021 年 3—7 月于福建省立医院采集 324 例福州地区汉族人群的静脉抗凝血, 提取基因组 DNA, 采用实时荧光定量 PCR 法与荧光 PCR 毛细管电泳法分别进行 CYP2C19 基因多态性检测, 比较同一标本两种方法检测的等位基因及基因型结果。选取 100 例研究对象的 CYP2C19 基因分型检测结果对两种方法的一致性进行验证, 两种方法间结果的一致性采用 Kappa 检验。计算福州地区汉族人群 CYP2C19 基因的等位基因频率与基因型频率。结果 采用实时荧光定量 PCR 法与荧光 PCR 毛细管电泳法分别检测 100 例福州地区汉族人群的 CYP2C19 基因多态性, 两种方法一致性为 100% (Kappa=1. 000, $P<0. 05$)。在 324 例福州地区汉族人群中共检出 CYP2C19 * 1、CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 17 4 种等位基因, 等位基因频率分别为 58. 18%、37. 65%、3. 24% 和 0. 93%; 共检出 CYP2C19 * 1/ * 1、CYP2C19 * 1/ * 2、CYP2C19 * 1/ * 3、CYP2C19 * 1/ * 17、CYP2C19 * 2/ * 2、CYP2C19 * 2/ * 3、CYP2C19 * 2/ * 17、CYP2C19 * 3/ * 17 8 种基因型, 基因型频率分别为 34. 26%、43. 52%、3. 09%、1. 23%、14. 20%、3. 09%、0. 31%、0. 31%, 未发现 CYP2C19 * 3/ * 3 和 * 17/ * 17 纯合子基因型。根据 CYP2C19 基因型分布将福州地区汉族人群氯吡格雷代谢类型分为强代谢型、中间代谢型和弱代谢型, 其比例分别为 34. 26%、47. 84% 和 17. 90%。结论 实时荧光定量 PCR 法与荧光 PCR 毛细管电泳法在 CYP2C19 基因多态性检测中具有良好一致性, 可应用于人群 CYP2C19 基因多态性检测; 福州地区汉族人群中 CYP2C19 * 1 等位基因频率最高, CYP2C19 * 17 等位基因频率最低, 含有 CYP2C19 * 2 等位基因的基因型是构成福州地区汉族人群氯吡格雷弱代谢型的主要类型, 福州地区汉族人群中氯吡格雷中间代谢型比例最高, 对临床使用抗凝药物氯吡格雷进行抗血栓治疗具有指导意义。

关键词: 基因多态性; CYP2C19; 氯吡格雷; 用药指导
中图法分类号: R446. 9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2022)14-1907-05

Analysis of genetic polymorphism of CYP2C19 in Fuzhou Han
population and methods comparison*

WU Yichen¹, CHEN Dian^{2,3}, WANG Yaocheng^{2,3,4}, YU Hong^{2,3}, LAI Li^{2,3,4△}, HUANG Yi^{2,3,4}

1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine 1st Clinical College, Fuzhou, Fujian 350001, China; 2. Forensic Science Institute of Fujian Provincial Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China; 3. Fujian Provincial Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuzhou, Fujian 350001, China; 4. Provincial Clinical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

Abstract: Objective To study the correlation between CYP2C19 gene distribution polymorphism and clopidogrel metabolism in Fuzhou Han population, and to discuss the consistency of CYP2C19 genotypes detected by using two PCR-based approaches. **Methods** From March to July 2021, 324 cases of intravenous anticoagulant blood samples from Fuzhou Han population were collected in Fujian Provincial Hospital, and genomic DNA was extracted. The polymorphism of CYP2C19 gene was detected by real-time fluorescence quantitative PCR and fluorescence PCR capillary electrophoresis respectively, the alleles and genotypes of the same sample detected by the two methods were compared. CYP2C19 genotyping results of 100 subjects were selected to verify the consistency of the two methods, and Kappa test was used to verify the consistency of results be-

* 基金项目: 福建省卫生健康委员会中青年骨干人才培养项目(2020GGA004)。
作者简介: 吴贻晨, 男, 技师, 主要从事分子遗传学等方面研究。 △ 通信作者, E-mail: amoeba2000@126. com。

染等问题。本研究采用实时荧光定量 PCR 法与荧光 PCR 毛细管电泳法两种方法进行 CYP2C19 基因检测,以 100 例福州地区汉族人群为研究对象,比较检测结果的差异,研究结果表明荧光定量 PCR 法与荧光 PCR 毛细管电泳法在 CYP2C19 基因多态性检测方面具有良好一致性,均能够用于临床 CYP2C19 基因快速检测,对临床 CYP2C19 基因检测方法的选择具有参考价值。荧光 PCR 毛细管电泳法较实时荧光定量 PCR 法具有复合扩增、高通量检测及结果判读简单直观等优点,尤其采用抗凝全血标本免提取直接 PCR 扩增的方式,减少了提取及纯化基因组 DNA 的环节,大大缩短了检测时间及避免了提取过程中的标本间交叉污染,不仅可以满足临床检测需要,而且更适合大规模的基因筛查。

参考文献

[1] 徐晓晨,刘跃辉,塔娜,等. CYP2C19 基因多态性及其代谢相关药物的研究[J]. 中国现代医生,2018,56(1):165-168.

[2] 莫延红,牛璇,张兆辉. CYP2C19 基因多态性对临床常见药物代谢的影响[J]. 卒中与神经疾病,2019,26(4):499-507.

[3] 郭琳娟,姜醒华,贺文凤,等. 冠心病患者 CYP2C19 基因突变及其对氯吡格雷抗血小板反应中生物活化作用的影响[J]. 中华心血管病杂志,2021,49(1):43-48.

[4] 齐林,梁巍,乔辉,等. CYP2C19, CYP3A5 基因多态性与心肌梗死的相关性研究[J]. 中华医学遗传学杂志,2021,38(1):87-91.

[5] 张爱玲,胡欣,杨莉萍. 亚洲健康人群 CYP2C19 基因型发

(上接第 1906 页)

理性疼痛的药物研究进展[J]. 中国医师杂志,2021,23(7):1114-1117.

[7] SONG G, MA Z, LIU D, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate severe acute pancreatitis by inhibiting necroptosis in rats[J]. Mol Cell Biochem, 2019, 459(1/2):7-19.

[8] 朱妍,彭琳,张明超,等. 受体交互作用蛋白激酶 1 抑制剂 necrostatin-1 治疗狼疮性肾炎的实验研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2021,30(3):239-245.

[9] 杨龙,刘芷含,张瑞成,等. Necrostatin-1 对 TLR4/NF- κ B 途径的调控在大鼠脑缺血再灌注后小胶质细胞活化中的意义[J]. 中风与神经疾病杂志,2018,35(12):1079-1082.

[10] YU R, JIANG S, TAO Y, et al. Inhibition of HMGB1 improves necrotizing enterocolitis by inhibiting NLRP3 via TLR4 and NF- κ B signaling pathways[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(8):13431-13438.

[11] 贾子普,罗芳. 脉冲射频治疗外周神经病理性疼痛模型的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志,2015,21(4):293-296.

[12] 黄涛,付波,王静,等. HCN2 在大鼠外周神经病理性疼痛发生中的作用[J]. 中国应用生理学杂志,2017,33(4):294-298.

[13] 李骏驰,舒伟. 糖尿病性周围神经病理性疼痛的外科治疗

生率的合并分析[J]. 中国循证医学杂志,2014,14(4):427-434.

[6] 李盛博,张凯军,马彦玲. CYP2C19 基因多态性对少数民族患者氯吡格雷个性化治疗的影响[J]. 新疆医学,2021,51(12):1333-1336.

[7] 周怀彬,王金丹,胡理怀,等. 温州地区汉族人群 CYP2C19 和 CYP2C9 基因多态性分析[J]. 温州医科大学学报,2014,44(12):864-867.

[8] 张艳娇,杨雪婷,李烨,等. 云南地区冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分布研究[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(1):42-45.

[9] 池宏波,杨英梅. 台州地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性研究[J]. 浙江医学,2020,42(9):902-904.

[10] 蒋燕成,陈辉华,陈雅斌,等. 中国福建泉州地区心脑血管患者 CYP2C19, ABCB1 基因多态性的检测分析[J]. 现代检验医学杂志,2019,34(6):10-15.

[11] 黄振勇,龙东娣,毛振敏,等. 实时荧光 PCR 探针法和 DNA 测序法应用于 CYP2C9 和 VKORC1 基因检测的对比研究[J]. 中国医学创新,2018,15(24):123-127.

[12] PICKERING J W, MCMILLIN G A, GEDGE F, et al. Flow cytometric assay for genotyping cytochrome P450 2C9 and 2C19: comparison with a microelectronic DNA array[J]. Am J Pharmacog, 2012:199-207.

[13] 邱华章,许鲁宁. 一种基于 SGI 和 DNA 探针的 CYP2C19 * 2、* 3 基因多态性检测的免标记荧光传感器研究[J]. 海峡药学,2021,33(4):52-55.

[14] 陈玲. CYP2C19 基因多态性 PCR 熔解曲线法检测在冠心病患者中的临床应用[J]. 大家健康(学术版),2016,10(14):44-45.

(收稿日期:2021-11-22 修回日期:2022-03-22)

研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志,2020,26(10):725-729.

[14] 郑留柱,宋俊岭,汪凯. 脊髓电刺激配合红外外照射治疗糖尿病性周围神经病理性疼痛的效果观察[J]. 中国实用医刊,2021,48(13):80-83.

[15] 杜涛,袁文茜,曹伯旭,等. 慢性神经病理性疼痛[J]. 中国疼痛医学杂志,2021,27(7):481-485.

[16] 张如月,武彩花,李熯,等. 长链非编码 RNA 调控神经病理性疼痛的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志,2021,27(7):490-496.

[17] 张文娟,刘畅晴,王鑫,等. 鞘内给予外源性头蛋白对缓解神经病理性疼痛的作用[J]. 中南大学学报(医学版),2021,46(7):673-679.

[18] 邵寒雨,符元元,王娟,等. 背根神经节血红素加氧酶 1 过表达缓解小鼠神经病理性疼痛[J]. 中国疼痛医学杂志,2021,27(2):105-112.

[19] 王开强,薛纯纯,谢磊,等. 神经病理性疼痛与睡眠障碍[J]. 中国疼痛医学杂志,2020,26(7):522-525.

[20] 王楠楠,梁映霞,张蕊,等. 细胞程序性坏死抑制剂 Nec-1 可减轻神经病理性痛大鼠的痛觉过敏[J]. 临床麻醉学杂志,2019,35(7):697-700.