

- Purification of Penicillin Binding Protein2a (PBP2a) from Methicillin Resistant Staphylococcus aureus: A Study on Immunoreactivity in Balb/C Mouse [J]. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2013, 5(4): 204-211.
- 10 李丽民, 吴先华, 徐礼锋. 金黄色葡萄球菌的临床分布及耐药性分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(4): 787-789.
- 11 Walter J, Noll I, Feig M, et al. Decline in the proportion of methicillin resistance among Staphylococcus aureus isolates from non-invasive samples and in outpatient settings, and changes in the co-resistance profiles: an analysis of data collected within the Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Germany 2010 to 2015 [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 169.
- 12 陶文婷, 沈建峰, 张克良, 等. 2012-2016年南京医科大学附属常州市妇幼保健院抗菌药物使用量与葡萄球菌耐药率的相关性分析 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(2): 251-254.
- 13 张晓兰, 王乐, 陈世财. 金黄色葡萄球菌分布及耐药性分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(3): 304-306.
- 14 史秀梅, 胡永领, 梁艳丽, 等. 某院近年来抗菌药物使用频度与耐药性和病原菌分布情况的相关性分析 [J]. *中国处方药*, 2018, 16(11): 28-30.
- 15 van Duijn PJ, Verbrugge W, Jorens PG, et al. The effects of antibiotic cycling and mixing on antibiotic resistance in intensive care units: a cluster-randomised crossover trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(4): 401-409.
- 16 Joseph NM, Bhanupriya B, Shewade DG, et al. Relationship between Antimicrobial Consumption and the Incidence of Antimicrobial Resistance in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Isolates [J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(2): DC8-DC12.
- 17 谢清, 周颖, 孔妍, 等. 抗菌药物使用量与大肠埃希菌耐药率相关性分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(12): 1237-1240.
- 18 危华玲, 农生洲. 我院大肠埃希菌耐药率与抗菌药使用量的相关性研究 [J]. *中国药师*, 2014, 17(5): 822-824.
- [收稿日期 2019-12-19] [本文编辑 余军 吕文娟]

本文引用格式

彭芳, 孙夫东, 叶新民, 等. 金黄色葡萄球菌耐药率与抗菌药物使用量的相关性分析 [J]. *中国临床新医学*, 2020, 13(5): 491-495.

博硕论坛 · 论著

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

罗雀华, 常路, 刘平平, 舒海华

作者单位: 510280 广州, 南方医科大学第二临床医学院, 广东省第二人民医院麻醉科

作者简介: 罗雀华 (1987-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 神经病理性疼痛的机制。E-mail: luoquehua@163.com

通讯作者: 舒海华 (1972-), 男, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 神经病理性疼痛的机制。E-mail: shuhaihua@hotmail.com

[摘要] **目的** 观察程序性坏死信号通路受体相互作用蛋白1/受体相互作用蛋白3 [receptor-interacting protein 1 (RIP1)/receptor-interacting protein 3 (RIP3)] 复合体通路抑制剂 necrostatin-1 (Nec-1) 对外周神经病理性疼痛的影响。**方法** 将36只雄性SD大鼠随机分为空白对照组 (Control组)、模型组 (SNI组) 和模型+给药组 (Nec-1组), 每组12只。Nec-1组和SNI组在SNI术后第5天分别经鞘内注射 Nec-1 (溶于二甲基亚砜) 和等体积的二甲基亚砜, 持续5d; 并于术前及术后第1、3、5、7、10、14天测定机械刺激缩足反射阈值 (paw withdrawal mechanical threshold, PWMT) 和热刺激缩足反应潜伏期 (paw withdrawal thermal latency, PWTL)。术后第14天, 麻醉后处死大鼠, 在L₄-L₆段脊髓背角取材, 应用Western blot法检测RIP1、RIP3、混合系激酶区域样蛋白 (mixed-lineage kinase domain-like protein, MLKL) 水平, ELISA检测促炎因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 的表达水平。**结果** 与SNI组相比, Nec-1组第7、10、14天PWMT和PWTL均显著升高 ($P < 0.05$)。术后14d, Nec-1组RIP1、RIP3、MLKL蛋白和促炎因子IL-1 β 、TNF- α 、IL-6表达水平显著低于SNI组 ($P < 0.05$)。**结论** Nec-1抑制脊髓背角细胞的坏死性凋亡能有效降低促炎因子水平并减轻神经病理性疼痛。

[关键词] Necrostatin-1; 神经病理性疼痛; 受体相互作用蛋白1/受体相互作用蛋白3; 炎性因子

[中图分类号] R 614.4⁺1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)05-0495-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.05.16

Intrathecal injection of necrostatin-1 alleviates neuropathic pain in SNI rats via inhibiting inflammatory response LUO Que-hua, CHANG Lu, LIU Ping-ping, et al. The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University; Department of Anesthesiology, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510280, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of necrostatin-1 (Nec-1), an inhibitor of receptor interacting protein-1/receptor interacting protein-3 (RIP1/RIP3) signaling pathway, on peripheral neuropathic pain (NP). **Methods** Thirty-six male Sprague-Dawley SD rats were randomly divided into blank control group (control group), spared nerve injury group (SNI group) and the intrathecal necrostatin-1 group (Nec-1 group), with 12 cases in each group. Nec-1 and SNI groups were intrathecally injected with nec-1 (dissolved in dimethyl sulfoxide) and the same volume of dimethyl sulfoxide on the day 5 for a consecutive 5 days after establishing the model of SNI. Paw withdrawal mechanical threshold (PWMT) and paw withdrawal thermal latency (PWTl) were measured preoperatively and on day 1, 3, 5, 7, 10 and 14 postoperatively. On the 14th day, the rats were anesthetized and sacrificed for spinal dorsal horn sampling in L₄-L₆ sections. The levels of RIP1, RIP3 and mixed-lineage kinase domain-like protein (MLKL) were detected by Western blot, and the expression levels of pro-inflammatory factors of interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with those in the SNI group, PWMT and PWTl in the Nec-1 group were significantly increased after intrathecal injection of necrostatin-1 on day 7, 10 and 14 postoperatively ($P < 0.05$). Compared with those in the SNI group, the expressions of RIP1, RIP3 and MLKL proteins and the levels of IL-1 β , TNF- α and IL-6 in the Nec-1 group were significantly reduced at the 14th day postoperatively ($P < 0.05$). **Conclusion** The inhibition of Nec-1 on necroptosis of spinal dorsal horn cells can effectively alleviate neuropathic pain through reducing the level of pro-inflammatory factors.

[Key words] Necrostatin-1; Neuropathic pain (NP); Receptor-interacting protein 1 (RIP1)/Receptor-interacting protein 3 (RIP3); Inflammatory factors

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是指由躯体感觉系统的损害或疾病导致的疼痛。研究显示其临床患病率可高达 10.0%, 患者的生活质量往往受到严重影响^[1]。NP 的分子生物学机制复杂, 发病机制尚不明确, 目前研究机制显示促炎和炎症因子的作用, 细胞凋亡、受体、离子通道的改变, 外周敏化与中枢敏化等均参与其产生和维持的过程。其中脊髓细胞凋亡与炎症反应在 NP 的产生和维持过程中扮演着重要的角色^[2,3]。在病理生理状态下, 凋亡和坏死性凋亡是细胞两种不同形式的死亡, 但是其相互之间联系密切。坏死性凋亡被认为是可调控的非半胱天冬酶依赖性的程序性细胞死亡, 可直接或间接引起炎症反应, 在创伤、缺血/再灌注损伤、神经系统疾病、感染等演变过程中起重要作用^[4]。但是坏死性凋亡在 NP 发生及其效果尚缺乏研究, 受体相互作用蛋白是调控坏死性凋亡的关键分子或复合体, 并且是凋亡、坏死性凋亡及炎症反应信号网络调控的中心环节。本实验通过建立大鼠选择性神经损伤 (spared nerve injury, SNI) 模型, 观察鞘内给予坏死性凋亡抑制剂 necrostatin-1 (Nec-1) 对大鼠疼痛行为学及炎症因子的影响, 为 NP 的发病机制提供新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 36 只 SPF 级雄性健康 Sprague-Dawley (SD) 大鼠, 2~3 月龄, 体重 180~220 g, 由中山大学实验动物中心提供。实验室温度 18~22℃, 湿度 40%~70%, 空气流通。自然昼夜光线下饲养, 每笼 4 只, 自由饮水进食。实验前在实验室内饲养 3 d, 充分适应环境。

1.2 实验仪器和试剂 Von-Frey 触觉测量套件 (批号: 37450-275) 和足底测试仪 (批号: 37370) 购于 UGO BASILE 公司。Nec-1 购自 Cell Signaling Technology 公司 (批号: 17802S)。二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 购自 Cell Signaling Technology 公司 (批号: 12611S)。受体相互作用蛋白 1 (receptor-interacting protein 1, RIP1) (批号: ab72139)、受体相互作用蛋白 3 (receptor-interacting protein 3, RIP3) (批号: ab56164)、混合系激酶区域样蛋白 (mixed-lineage kinase domain-like protein, MLKL) 抗体 (批号: ab196436) 购于 Abcam 公司。酶联免疫吸附测定 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) (批号: ab100785)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) (批号: ab100768)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) (批号: ab234570) 购于 Abcam 公司。

1.3 实验分组和给药方法 按照随机数字表法将36只SD大鼠分为空白对照组(Control组)、模型组(SNI组)和模型+给药组(Nec-1组),每组12只。SNI组和Nec-1组大鼠均行SNI手术,制备SNI模型。术前及术后第1、3、5、7、10、14天进行疼痛行为学测试。鞘内置管成功后第5~9天,Nec-1组每天鞘内注射溶于10 μ l DMSO的5 μ g Nec-1,SNI组鞘内注射10 μ l的DMSO,注射后均用10 μ l的生理盐水冲洗导管。SNI术后第14天处死大鼠取L₄-L₆段脊髓背角进行分子生物学指标检测。

1.4 实验模型构建 参照Decosterd和Woolf^[5]介绍的SNI建模方法,予腹腔内注射10%水合氯醛300 mg/kg麻醉大鼠,固定大鼠在手术台板上,消毒并切开左后肢上缘,小心钝性分离肌肉,暴露坐骨神经主干及其分支,使用5-0丝线结扎并剪断腓总神经和胫神经,保留细小的腓肠神经,最后肌肉和皮肤分两层缝合。手术过程中仔细操作,尽量避免牵拉腓肠神经而导致神经损伤。手术完毕给予肌肉注射青霉素预防感染。

1.5 鞘内置管方法 鞘内置管手术时,先使用10%水合氯醛300 mg/kg腹腔注射麻醉大鼠,俯卧位并消毒铺巾,以大鼠髂嵴连线水平(L₃-L₄)做纵向切口,分离并暴露椎间隙,于L₃₋₄两关节突结合处内侧,小心使用22G针头穿刺黄韧带直至大鼠甩尾,拔出针头,用镊子将PE-10导管朝头端轻轻置入,置入深度约为1.5~2.0 cm。待大鼠出现甩尾动作,导管内可见清亮脑脊液流出,提示腰段鞘内置管成功。然后选择4-0丝线将导管固定毗邻肌肉,并经皮下隧道再固定至颈部皮肤。纳入实验前,予鞘内注射2%利多卡因20 μ l验证导管是否在鞘内,即刻出现双下肢麻痹的大鼠提示置管成功并纳入实验。

1.6 行为学测试 参照Chaplan等^[6]的操作方法,测定机械刺激缩足反射阈值(paw withdrawal mechanical threshold,PWMT)。测试前先让大鼠适应环境15 min,使用Von-Frey纤维丝刺激大鼠左后肢足底中部,刺激从小到大(2 g开始),持续5~8 s,每次间隔30 s。大鼠出现抬足或舔足动作视为阳性反应,否则记录为阴性反应,最大力度为15 g,大于此值时统一记为15 g。每只大鼠连续测量3次,每次测量间隔10 min,取3次测量值的平均值。参照Hargreaves等^[7]的操作方法,测定热刺激缩足反应潜伏期(paw withdrawal thermal latency,PWTL),测试前先让大鼠适应环境15 min,再将大鼠置于底为3 mm的玻璃板上,并罩以

透明有机玻璃罩,用热辐射刺激仪照射大鼠左后肢足底中部。PWTL被记录为从照射开始至大鼠出现快速缩足反应的时间,设置保护时间为25 s。每只大鼠连续测量3次,间隔10 min,取3次测量值的平均值。

1.7 免疫印迹方法(Western blot) 用RIPA裂解液提取L₄-L₆脊髓背角总蛋白,2,2-联喹啉-4,4-二甲酸钠(BCA)法测定蛋白质浓度。每孔40 μ g上样,10%~12%的十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳,电泳后转至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride,PVDF)膜,5%牛血清白蛋白(bovine serum albumin,BSA)封闭1 h。一抗浓度:RIP1(1:1 000)、RIP3(1:1 000)、MLKL(1:1 000)4 $^{\circ}$ C孵育过夜,二抗(1:5 000)室温下孵育1 h。采用ECL法曝光,Image J图像分析软件分析电泳条带灰度,各目的蛋白条带与其对应内参的灰度比值代表样品蛋白表达的相对量。

1.8 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA) SNI术后14 d处死大鼠提取L₄-L₆脊髓背角测定TNF- α 、IL-1 β 和IL-6含量。具体实验操作按说明书进行。

1.9 统计学方法 应用SPSS19.0软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用重复测量数据方差分析,组间两两比较采用Tukey检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠行为学结果比较 建模前,Control组、SNI组和Nec-1组大鼠的PWMT和PWTL差异无统计学意义($P > 0.05$);与Control组相比较,SNI组和Nec-1组大鼠在建模术后第1、3、5天PWMT和PWTL呈逐渐降低的趋势($P < 0.05$),第5天痛阈降到最低,提示SNI模型在术后3~5 d建模成功。Nec-1组较SNI组大鼠在术后7~14 d痛阈显著上升,Nec-1组大鼠在术后第7、10、14天的PWMT显著高于SNI组($P < 0.05$),PWTL明显长于SNI组($P < 0.05$),术后第14天Nec-1组较SNI组大鼠PWML和PWTL显著上升($P < 0.05$)。见表1。

2.2 各组大鼠脊髓背角组织程序性坏死通路蛋白表达水平比较 通过获取大鼠脊髓背角组织进行Western blot检测,结果显示术后14 d SNI组大鼠脊髓背角的RIP1(见图1(a))、RIP3(见图1(b))、MLKL(见图1(c))蛋白水平较Control组大鼠显著升高($P < 0.05$)。与SNI组大鼠相比较,Nec-1组大鼠脊髓背角的RIP1(见图1(a))、RIP3(见图1(b))、MLKL(见图1(c))蛋白水平均显著下降($P < 0.05$)。

表1 三组不同时点 PWMT 及 PWLT 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时点	PWMT(g)	PWLT(s)
Control 组	12	造模前 1 d	13.6 ± 1.4	15.2 ± 0.5
		造模后 1 d	12.5 ± 2.1	13.6 ± 0.8
		造模后 3 d	13.2 ± 1.7	13.7 ± 0.6
		造模后 5 d	12.8 ± 1.3	14.6 ± 0.5
		造模后 7 d	13.2 ± 1.5	14.8 ± 0.4
		造模后 10 d	13.3 ± 1.7	15.2 ± 0.7
		造模后 14 d	13.3 ± 1.6	14.3 ± 0.5
SNI 组	12	造模前 1 d	13.8 ± 0.9	14.1 ± 0.6
		造模后 1 d	9.0 ± 1.6 ^{&}	8.0 ± 1.1 ^{&}
		造模后 3 d	9.5 ± 1.3 ^{&}	8.4 ± 0.5 ^{&}
		造模后 5 d	6.3 ± 1.6 ^{&}	6.3 ± 0.6 ^{&}
		造模后 7 d	5.5 ± 2.3 ^{&}	5.8 ± 0.7 ^{&}
		造模后 10 d	3.8 ± 2.5 ^{&}	5.0 ± 0.3 ^{&}
		造模后 14 d	3.5 ± 1.9 ^{&}	5.5 ± 0.5 ^{&}
Nec-1 组	12	造模前 1 d	14.1 ± 0.7	13.3 ± 0.4
		造模后 1 d	8.4 ± 1.7	7.5 ± 1.3
		造模后 3 d	8.8 ± 1.4	9.0 ± 0.6
		造模后 5 d	6.8 ± 1.4	6.0 ± 0.5
		造模后 7 d	10.6 ± 1.4 [△]	10.6 ± 0.4 [△]
		造模后 10 d	11.2 ± 2.3 [△]	12.2 ± 0.6 [△]
		造模后 14 d	11.6 ± 1.8 [△]	11.8 ± 0.7 [△]
<i>F</i> 组间	-	8.512	2428.000	
<i>F</i> 时点	-	58.290	234.000	
<i>F</i> 时点 × 组间	-	5.428	129.600	
<i>P</i> 组间	-	0.000	0.000	
<i>P</i> 时点	-	0.000	0.000	
<i>P</i> 时点 × 组间	-	0.000	0.000	

注: SNI 组与 Control 组同一时点比较, [&]*P* < 0.05; Nec-1 组与 SNI 组同一时点比较, [△]*P* < 0.05

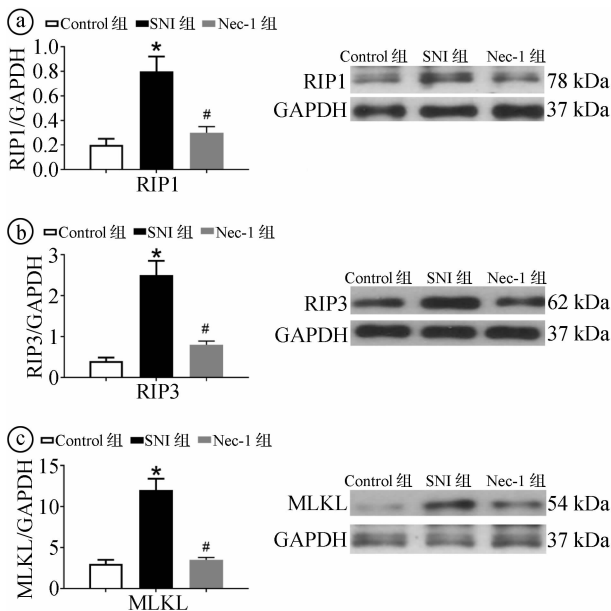
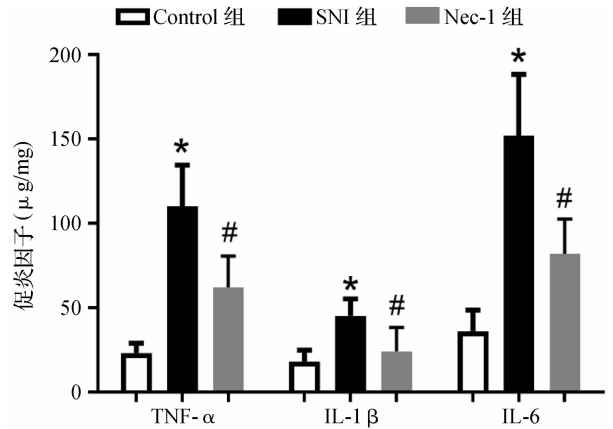


图1 Nec-1 对 SNI 模型大鼠坏死性凋亡相关蛋白在脊髓背角的表达影响图 [*n* = 12, ($\bar{x} \pm s$)]

2.3 各组大鼠脊髓背角组织中促炎因子表达水平比较 通过 ELISA 检测结果显示, 术后 14 d SNI 组大鼠脊髓背角的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达水平较 Control 组大鼠显著升高 (*P* < 0.05)。与 SNI 组大鼠相比较, Nec-1 组大鼠在应用了程序性坏死抑制剂 Nec-1 后脊髓背角的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达水平均显著下降 (*P* < 0.05)。见图 2。



* *P* < 0.05 Control 组 vs SNI 组; # *P* < 0.05 SNI 组 vs Nec-1 组
图2 Nec-1 对 SNI 模型大鼠促炎因子在脊髓背角的表达影响图 [*n* = 12, ($\bar{x} \pm s$)]

3 讨论

3.1 NP 是临床和基础领域亟待解决的难题。临床上, NP 在乳腺、胸科、骨科等手术后发病率较高, 可高达 20% ~ 50%。然而手术后患者产生 NP 的原因可能涉及多方面因素, 包括性别、年龄、手术类型和时间、麻醉和疼痛管理等。其发病机制尚不清楚, 围手术期常采用药物和技术综合手段进行预防和治疗^[8-10]。因此, 深入研究 NP 形成和发展的内在机制可为临床预防和治疗提供新的依据。SNI 模型是建立外周神经损伤的 NP 经典模型^[5]。本研究建模术后 3 ~ 5 d 机械刺激阈值及热辐射阈值均出现了显著下降, 提示 SNI 模型建模成功。实验组大鼠连续 5 d 鞘内注射 Nec-1 后机械刺激和热辐射阈值显著上升, 提示 Nec-1 鞘内给药可缓解 SNI 引起的大鼠机械和热痛觉过敏。

3.2 Nec-1 最早由 Degtarev 等^[11] 于 2005 年合成, 作为参与坏死性凋亡的关键蛋白, RIP1 与 RIP3 形成坏死小体, 被认为是程序性坏死的一个分子学标志。Nec-1 可抑制 RIP1 与 RIP3 的结合, 从而阻断坏死性凋亡的下游路径。既往研究^[12] 表明, 坏死性凋亡在脊髓损伤后早期细胞死亡的过程中具有重要作用, 通过 Nec-1 抑制程序性坏死能够减轻脊髓组织细胞坏死, 保护神经元, 促进早期运动功能的恢

复,而外周神经损伤后脊髓的坏死性凋亡则尚无相关报道。外周损伤可引起脊髓背角胶质细胞激活,促进促炎因子释放,而促炎因子在 NP 的产生和维持过程中发挥着重要作用。其中 TNF- α 已被证实可直接激活 RIP1,进而引起坏死性凋亡,坏死性凋亡又可加重炎症反应,形成炎症反应的正反馈^[13~16]。因此,坏死性凋亡和炎症反应之间相互调节作用在 NP 的形成过程中可能扮演重要角色。本实验中,我们观察到 SNI 可引起坏死性凋亡关键蛋白 RIP1、RIP3、MLKL 在脊髓背角过表达和促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达升高,提示坏死性凋亡和促炎因子释放是外周神经损伤后脊髓重要的继发性改变。而鞘内注射 Nec-1 后可显著降低脊髓背角 RIP1、RIP3、MLKL 蛋白水平和促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达水平,提示 Nec-1 通过抑制坏死性凋亡并抑制促炎因子释放,坏死性凋亡和炎症反应互相调节作用可能在 SNI 引起的 NP 中存在重要意义。

综上所述,Nec-1 可通过抑制脊髓的坏死性凋亡进而下调促炎因子,改善 SNI 引起的大鼠机械及热痛觉过敏。

参考文献

- van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies [J]. *Pain*, 2014, 155(4): 654 - 662.
- Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain; From Guidelines to Clinical Practice[J]. *Pain Ther*, 2017, 6(Suppl 1): 35 - 42.
- Yan YY, Li CY, Zhou L, et al. Research progress of mechanisms and drug therapy for neuropathic pain[J]. *Life Sci*, 2017, 190: 68 - 77.
- Tang D, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death[J]. *Cell Res*, 2019, 29(5): 347 - 364.
- Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain[J]. *Pain*, 2000, 87(2): 149 - 158.

- Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw[J]. *J Neurosci, Methods*, 1994, 53(1): 55 - 63.
- Hargreaves K, Dubner R, Brown F, et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia[J]. *Pain*, 1988, 32(1): 77 - 88.
- Segal JP, Tresidder KA, Bhatt C, et al. Circadian control of pain and neuroinflammation[J]. *J Neurosci Res*, 2018, 96(6): 1002 - 1020.
- 耿向华. 硫辛酸联合普瑞巴林治疗痛性糖尿病神经病变的临床疗效观察[J]. *中国临床新医学*, 2015, 8(8): 736 - 739.
- 杨晓秋. 乳腺癌伴疾病全方位管理之疼痛管理[J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(2): 130 - 134.
- Degterev A, Huang Z, Boyce M, et al. Chemical inhibitor of non-apoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury[J]. *Nat Chem Biol*, 2005, 1(2): 112 - 119.
- Liu M, Wu W, Li H, et al. Necroptosis, a novel type of programmed cell death, contributes to early neural cells damage after spinal cord injury in adult mice[J]. *J Spinal Cord Med*, 2015, 38(6): 745 - 753.
- Banno T, Omura T, Masaki N, et al. Arachidonic acid containing phosphatidylcholine increases due to microglial activation in ipsilateral spinal dorsal horn following spared sciatic nerve injury [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177595.
- Zhu K, Liang W, Ma Z, et al. Necroptosis promotes cell-autonomous activation of proinflammatory cytokine gene expression [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 500.
- Kuffler DP. Injury-Induced Effectors of Neuropathic Pain [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(1): 51 - 66.
- Zhang ZJ, Jiang BC, Gao YJ. Chemokines in neuron-glia cell interaction and pathogenesis of neuropathic pain [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(18): 3275 - 3291.

[收稿日期 2020-01-08][本文编辑 韦所苏 刘京虹]

本文引用格式

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.