文章编号:1000-5404(2007)22-2171-03

论著

昂丹司琼对大鼠神经病理性疼痛热痛阈的影响

刘 枫,葛衡江,周 蓉 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所麻醉科,重庆 400042)

提 要: 目的 研究昂丹司琼全身应用对大鼠坐骨神经病理性疼痛模型痛阈的影响。**方法** 手术制作大鼠慢性坐骨神经压迫损伤(chronic constriction injury, CCI)模型。分三部分实验:①CCI手术前2 h单次给药;②术后第7天单次给药;③持续每天单次给药。三部分实验大鼠均采用随机数字表法分为昂丹司琼组(0.5、2、8 mg/kg)(n=8)、盐水对照组(n=8)和假手术组(n=8),并均在术后的35 d内观察大鼠热痛阈的变化。**结果** 术前2 h单次给予昂丹司琼对CCI大鼠痛阈的下降没有影响;术后第7天单次给予昂丹司琼能短时间拮抗CCI大鼠的热痛阈下降;持续每天单次给予昂丹司琼,在所观察的35 d内,剂量相关性的拮抗了CCI大鼠的热痛阈下降。**结论** 全身应用昂丹司琼能有效拮抗CCI大鼠模型热痛阈的下降,持续给药比单次给药效果更明显。

关键词: 昂丹司琼;神经病理性疼痛
中图法分类号: R338.7;R441.1;R971.1 **文献标识码**: A

Effect of ondansetron on thermal pain threshold in rats with experimental neuropathic pain

LIU Feng, GE Heng-jiang, ZHOU Rong (Department of Anesthesiology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of ondansetron on the development of neuropathic pain in rats following chronic constriction injury (CCI) on sciatic nerve. **Methods** This research consisted of 3 parts. ①A single bolus of ondansetron was given intraperitoneally 2 h before nerve injury; ②A single bolus of ondansetron was given intraperitoneally on the 7th day after nerve injury; ③Continuous administration of ondansetron was given daily for 35 d; In each part, male SD rats were randomly divided into ondansetron group (0.5, 2, 8 mg/kg), saline group and sham operated group. The paw withdrawal response to thermal stimulation was tested throughout the 35 d following nerve injury. **Results** Ondansetron administration before nerve injury had no effect on thermal pain threshold in rats of experimental neuropathic pain. ondansetron administration on the 7th day after nerve injury attenuated the descending of thermal pain threshold but did not alter its descending trend in subsequent time period. Daily administration of ondansetron for 35 d attenuated and further delayed the descending of thermal pain threshold significantly in a dose-dependent manner. **Conclusion** Continuous administration of ondansetron can prevent or at least delay the descending of thermal pain threshold of rats with experimental neuropathic pain after constriction injury.

Key words: ondansetron; neuropathic pain

5-HT_3受体阻滞剂昂丹司琼自问世以来一直作为一种有效的中枢镇吐剂应用于临床。在疼痛方面的研究近来才刚起步,有报道其在临床慢性神经病理性疼痛的治疗中起到了一定的作用[1]。本实验以大鼠慢性神经病理性疼痛模型来验证昂丹司琼的治疗作用,旨在为昂丹司琼进一步应用于临床治疗奠定基础。

作者简介:刘 枫(1974-),男,重庆市人,硕士,医师,主要从事疼痛方面的研究,现在重庆医科大学附属儿童医院麻醉科。电话:13883025435
通讯作者:葛衡江,电话:(023)68757347
收稿日期:2006-12-18;修回日期:2007-05-17

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 选择2~2.5月龄雄性SD大鼠,体质量200~300 g,共120只(由本院实验动物中心提供)。

1.1.2 实验试剂 昂丹司琼纯制剂(4 mg/支,由山东齐鲁制药有限公司提供)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组及方法 实验分为三部分:①CCI手术前2 h腹腔单次给药;②术后第7天腹腔单次给药;③持续每天单次腹腔给药对CCI模型大鼠热痛阈的影响。三部分实验大鼠

均采用随机数字表法分为昂丹司琼不同剂量组(0.5、2、8 mg/kg)($n=8$)、盐水对照组($n=8$)和假手术组($n=8$)。给药方式为腹腔注射,容量为2 ml。CCI术后的35 d内间断观察痛阈(选取术前2 h,术后1、7、14、21、28、35 d时相点观察)。

1.2.2 疼痛模型的制备 CCI模型的建立参照Scholz等[1]的方法。大鼠腹腔注射戊巴比妥钠40 mg/kg后,暴露右侧坐骨神经,在该神经主干部位,用4.0铬制羊肠线松结扎4道,间隔1~2 mm,局部覆盖青霉素粉末后,用细丝线缝合肌肉及皮肤,术后将大鼠置于安静、温暖、避强光环境喂养。假手术组仅切开暴露坐骨神经,然后局部覆盖青霉素粉末,用细丝线缝合肌肉及皮肤。

1.2.3 热痛阈的测定 以热伤害性刺激诱发的大鼠缩腿回避反射潜伏期作为热痛阈标准(paw withdraw latency, PWL)[2]。选用RTY-1热辐射测痛仪(第四军医大学),测试前10 min将CCI模型大鼠安放在大鼠热痛测定仪检测盒内,检测盒的底面为2 mm厚的普通玻璃板,四周为20 cm×20 cm的透明有机玻璃,顶端敞开,使大鼠在盒内的一定范围可以自由活动,待大鼠适应安静后,将热痛反应测定仪的辐射灯头以一定距离从玻璃板底面垂直对准大鼠一侧后肢跖部,光斑直径为5 mm,先以弱光对光斑位置进行仔细校正,使其位于后肢足跖部中后1/3处,再用强光照射,记录两侧的PWL。正常侧的PWL通过调节刺激强度通常控制在12~16 s。当PWL超过30 s时,仪器自动切断电源,以免烫伤大鼠的皮肤。

1.3 统计学分析

计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,使用SPSS 11.0统计软进行单因素方差分析。

2 结果

2.1 CCI手术前2 h单次给药对大鼠热痛阈的影响

结果显示,在手术同侧足,盐水对照组CCI手术后7 d大鼠的缩腿反应潜伏期明显下降,14 d后进入平台期,一直维持到所测试的第35天,说明CCI的模型是成功的,在7 d后就形成了神经病理性疼痛;而假手术组的缩腿反应潜伏期一直没有明显的变化;昂丹司琼各剂量组其缩腿反应潜伏期的变化与盐水对照组类似,两组之间差异没有统计学意义($P>0.05$),而两组的痛阈值从第7天开始就与假手术组有明显的差异($P<0.01$)。手术对侧足在所测试的35 d内,所有组别的痛阈均没有发生显著的变化($P>0.05$)。见表1。

2.2 术后第7天单次给药对CCI模型大鼠热痛阈的影响

结果显示,在手术同侧足,假手术组在术后35 d内没有明显的变化($P>0.05$);盐水对照组的痛阈在第7天明显下降,14 d后进入平台期,维持到第35天;而在第7天单次腹腔给药后,假手术组与昂丹司琼各剂量组剂量相关性的拮抗了大鼠痛阈的下降,并且2 mg/kg和8 mg/kg组与假手术组相比,差异没有统计学意义($P>0.05$),但这种作用比较短暂,仅出现在第7天,在第14天及以后的后续测量中就没有观察到此现象。手术对侧足在所测试的35 d内,所有组别的痛阈均没有发生显著的变化($P>0.05$)。见表2。

表1 CCI手术前2 h单次给药对大鼠热痛阈的影响(s, $n=8$, $\bar{x}\pm s$)

组别		术前2 h	术后1 d	术后7 d	术后14 d	术后21 d	术后28 d	术后35 d
盐水对照组	手术同侧	14.27±0.43	12.96±0.26	9.06±0.67[a]	6.95±0.34[a]	6.29±0.31[a]	6.21±0.39[a]	6.31±0.35[a]
	手术对侧	14.37±0.60	14.44±0.51	14.55±0.49	14.34±0.41	14.55±0.51	14.37±0.86	14.53±0.59
假手术组	手术同侧	14.32±0.79	13.48±0.48	13.71±0.46	14.83±1.12	13.95±0.44	13.81±1.36	14.29±0.77
	手术对侧	14.21±0.76	14.88±0.86	14.17±0.77	14.25±0.79	14.76±1.51	14.64±1.42	13.39±1.19
昂丹司琼组 0.5 mg/kg	手术同侧	14.34±1.02	12.67±1.01	9.03±0.76[a]	6.33±0.53[a]	6.79±0.71[a]	6.69±0.58[a]	7.25±0.76[a]
	手术对侧	14.45±1.35	14.29±1.20	13.87±1.58	14.03±1.67	14.36±1.07	14.15±1.03	14.61±0.98
2 mg/kg	手术同侧	13.63±0.79	12.51±1.52	10.09±0.88[a]	6.01±0.78[a]	6.18±0.62[a]	5.74±1.12[a]	6.43±1.09[a]
	手术对侧	14.93±1.54	13.40±1.07	14.03±1.53	14.52±1.65	13.74±1.87	14.48±1.65	15.10±2.16
8 mg/kg	手术同侧	14.26±1.74	12.54±8.75	8.75±1.78[a]	6.14±0.93[a]	7.18±0.92[a]	7.11±1.24[a]	7.71±1.64[a]
	手术对侧	13.88±1.28	13.89±1.34	14.50±1.72	12.11±1.57	14.74±1.34	14.12±1.62	13.22±1.12

a: $P<0.01$,与假手术组比较

表2 术后第7天单次给药对CCI模型大鼠热痛阈的影响(s, $n=8$, $\bar{x}\pm s$)

组别		术前2 h	术后7 d	术后14 d	术后21 d	术后28 d	术后35 d
盐水对照组	手术同侧	13.74±0.81	8.25±0.71[b]	6.68±0.39[b]	6.48±0.49[b]	6.68±0.62[b]	7.15±0.76[b]
	手术对侧	13.99±1.27	14.15±0.98	14.00±1.98	12.58±0.82	15.11±1.25	13.59±0.99
假手术组	手术同侧	14.06±1.73	13.25±1.52	14.25±1.83	13.35±1.67	13.67±2.45	13.00±1.59
	手术对侧	13.74±1.82	13.85±1.98	13.57±2.52	13.74±1.25	13.57±1.90	13.83±2.20
昂丹司琼组 0.5 mg/kg	手术同侧	14.13±1.21	10.41±1.28[a]	7.80±0.78[b]	6.78±0.79[b]	6.84±1.02[b]	7.11±1.03[b]
	手术对侧	14.23±1.26	13.54±1.09	14.63±1.98	14.45±1.08	13.89±1.47	14.28±1.79
2 mg/kg	手术同侧	14.66±1.59	11.82±1.05[a]	6.84±0.79[b]	7.07±0.97[b]	6.81±0.81[b]	7.26±1.08[b]
	手术对侧	14.47±1.86	13.67±1.32	14.15±1.59	13.60±1.81	13.89±1.29	13.41±2.24
8 mg/kg	手术同侧	13.24±1.27	12.59±1.79[a]	6.51±0.75[b]	6.94±0.52[b]	6.95±0.79[b]	7.05±0.95[b]
	手术对侧	14.42±1.49	13.43±1.39	13.76±1.88	14.72±1.65	13.93±1.83	13.51±2.16

a: $P<0.01$,与盐水对照组比较;b: $P<0.01$,与假手术组比较

2.3　持续每天单次给药对 CCI 模型大鼠热痛阈的影响

结果显示，在手术同侧足，假手术组在 35 d 内没有明显的变化（$P>0.05$）；盐水对照组的痛阈在第 7 天明显下降，14 d 后进入平台期维持到第 35 天；昂丹司琼各剂量组从第 7 天开始的所有时间点都剂量相关性的拮抗了大鼠痛阈的下降，并且当剂量为 8 mg/kg 时与假手术组相比，差异没有统计学意义（$P>0.05$）。手术对侧足在所测试的 35 d 内，痛阈没有发生显著的变化（$P>0.05$）。见表 3。

表 3　持续每天单次给药对 CCI 模型大鼠热痛阈的影响（s，$n=8$，$\bar{x}\pm s$）

组别			术前 2 h	术后 1 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 21 d	术后 28 d	术后 35 d
盐水对照组		手术同侧	14.15 ± 1.21	13.35 ± 1.53	8.29 ± 0.88[a]	6.19 ± 0.51[a]	6.55 ± 0.55[a]	6.90 ± 0.75[a]	7.02 ± 0.43[a]
		手术对侧	13.82 ± 1.51	13.52 ± 1.49	14.21 ± 2.45	13.72 ± 1.11	13.71 ± 1.71	13.50 ± 1.22	13.79 ± 1.69
假手术组		手术同侧	14.32 ± 0.79	13.48 ± 0.48	13.71 ± 0.46	14.83 ± 1.12	13.95 ± 0.44	13.81 ± 1.36	14.29 ± 0.77
		手术对侧	14.21 ± 0.76	14.88 ± 0.86	14.17 ± 0.77	14.25 ± 0.79	14.76 ± 1.51	14.64 ± 1.42	13.39 ± 1.19
昂丹司琼组	0.5 mg/kg	手术同侧	14.16 ± 1.66	13.12 ± 0.82	9.99 ± 0.59[ab]	10.18 ± 0.73[ab]	10.67 ± 0.78[ab]	10.50 ± 0.82[ab]	10.54 ± 0.59[ab]
		手术对侧	13.78 ± 1.72	14.08 ± 1.21	13.79 ± 1.38	14.28 ± 1.98	13.18 ± 1.48	13.59 ± 1.53	13.60 ± 1.49
	2 mg/kg	手术同侧	14.29 ± 0.59	14.26 ± 0.46	11.70 ± 0.50[ab]	12.30 ± 0.54[ab]	12.28 ± 1.14[ab]	12.09 ± 0.87[ab]	11.91 ± 1.03[ab]
		手术对侧	13.94 ± 0.61	14.07 ± 0.90	14.08 ± 0.64	13.84 ± 0.60	13.76 ± 0.75	13.93 ± 0.56	13.88 ± 0.94
	8 mg/kg	手术同侧	14.09 ± 0.69	14.02 ± 0.64	14.10 ± 0.76[b]	13.52 ± 0.60[b]	13.49 ± 0.94[a]	13.41 ± 0.46[b]	13.72 ± 0.45[b]
		手术对侧	13.72 ± 0.55	13.67 ± 0.57	13.49 ± 1.35	13.69 ± 0.93	13.37 ± 0.55	13.76 ± 1.00	14.15 ± 0.69

a：$P<0.01$，与假手术组比较；b：$P<0.01$，与盐水对照组比较

3　讨论

慢性疼痛是临床常见的一类疾病，发病机制较复杂，一直被推测为是在损伤部位钠通道异常表达及作用的结果，因此钠通道已成为疼痛研究领域的重要研究方向[1]。钠通道阻断剂可通过与其相应的受体位点结合，降低神经兴奋性，从而抑制神经兴奋的发生、传导，达到镇痛的作用。目前常用的钠通道阻断剂有局部麻醉药、抗惊厥药、辣椒素、葛根素等。研究显示钠离子通道阻断剂对于慢性疼痛的缓解是有效的，但由于其不良反应较多及受制剂限制，临床应用均有一定的局限性，因此寻找一种新型的副作用少且使用方便的钠通道阻滞剂显得尤为必要。

昂丹司琼作为一种高选择性的 5-HT_3 受体阻滞剂，自问世以来就一直作为一种有效的中枢镇吐剂应用于临床。近年来昂丹司琼在疼痛治疗方面的作用逐渐受到重视。在对异丙酚静脉注射痛的临床研究中表明，昂丹司琼能有效的减轻这种疼痛[3,4]。Muller 等[5]研究了局部应用昂丹司琼来治疗肌腱炎、外周关节炎、肌盘膜痛等肌病，观察到局部注射昂丹司琼的镇痛作用与局部注射利多卡因类似，而这种作用所持续的时间较利多卡因更长。有临床研究报道，单次静脉注射昂丹司琼对临床神经病理性疼痛有着很好的疗效[6]。Ye 等[7]应用膜片钳技术发现了昂丹司琼对钠通道呈现出明显的浓度相关性的阻滞效应，而钠通道阻滞具有局部麻醉药的特性，推测昂丹司琼所表现出来的抗伤害作用可能还与钠通道阻滞有关。

本实验选用坐骨神经结扎模型来模拟临床的神经病理性疼痛，证实了当在行 CCI 手术前 2 h 时，单次腹腔给予昂丹司琼，不影响大鼠随后的痛阈变化；在 CCI 手术后第 7 天时，单次腹腔给药，昂丹司琼剂量相关性的短暂拮抗了大鼠痛阈下降的过程；若是 CCI 手术后持续每天单次给药，在所观察的时间段里，昂丹司琼剂量相关性的显著拮抗了大鼠痛阈的下降，并且当剂量为 8 mg/kg 时，其痛阈值与假手术组没有统计学差异，即完全阻断了神经病理性疼痛的形成。

本实验在动物模型上验证了昂丹司琼对慢性神经病理性疼痛有着很好的疗效，这为其进一步应用于临床治疗奠定了基础，也为神经病理性疼痛的治疗提供了新的思路。

参考文献：

[1] Scholz A, Vogel W. Tetrodotoxin-resistant action potentials in dorsal root ganglion neurons are blocked by local anesthetics[J]. Pain, 2000, 89(1): 47 - 52.

[2] 王伍超，葛衡江. 大鼠鞘内促肾上腺素皮质激素释放激素抗伤害性效应的实验研究[J]. 第三军医大学学报，2006，28(10)：1072 - 1074.

[3] Gregory R E, Ettinger D S. 5-HT_3 receptor antagonists for the prevention chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy[J]. Drugs, 1998, 55(2): 173 - 189.

[4] Reddy M S, Chen F G, Ng H P. Effect of ondansetron pretreatment on pain after rocuronium and propofol injection: a randomised, double-blind controlled comparison with lidocaine[J]. Anaesthesia, 2001, 56(9): 902 - 905.

[5] Muller W, Stratz T. 5-HT_3-receptor-antagonists in therapy of rheumatic diseases[J]. Z Rheumatol, 2003, 62(1): 39 - 41.

[6] McCleane G J, Suzuki R, Dickenson A H. Does a single intravenous injection of the 5HT_3 receptor antagonist ondansetron have an analgesic effect in neuropathic pain? A double-blinded, placebo-controlled cross-over study[J]. Anaesth Analg, 2003, 97(5): 1474 - 1478.

[7] Ye J H, Mui W C, Ren J, *et al*. Ondansetron exhibits the properties of a local anesthetic[J]. Anesth Analg, 2004, 85(5): 1116 - 1121.

（编辑　王小寒）