神经病学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000678

NMDA受体拮抗剂对神经病理性疼痛大鼠脊髓背角 bFGF 表达的影响

沈　茜，高　进，陈　萍

（重庆医科大学附属第一医院麻醉科，重庆　400010）

【摘　要】目的：探讨鞘内间断多次给予 N-甲基-D-天门冬氨酸（N-methyl-D-aspartate，NMDA）受体拮抗剂对坐骨神经分支选择性损伤模型（spared nerve injury，SNI）大鼠神经病理性疼痛的缓解作用及其可能的机制。**方法**：雄性 SD 大鼠 72 只，体质量 240~260 g，采用随机数字表法，将大鼠随机分为 6 组（n=12）：假手术组（S 组）、坐骨神经分支选择性损伤组（NP 组）、氯胺酮低剂量组（K1 组）、氯胺酮高剂量组（K2 组）、MK-801 低剂量组（M1 组）、MK-801 高剂量组（M2 组）。S 组仅暴露坐骨神经，NP 组、K1 组、K2 组、M1 组、M2 组制备坐骨神经分支选择性损伤模型。从术后 1 d 开始，K1 组、K2 组、M1 组、M2 组鞘内分别注射氯胺酮 50 μg、氯胺酮 100 μg、MK-801 5 μg 和 MK-801 10 μg，容量均为 10 μl，S 组和 NP 组鞘内注射生理盐水 10 μl，1 次/d，连续给药 7 d。分别于术前 1 d 和术后 1~7 d，进行疼痛行为学观察和机械刺激缩足反射阈值（paw withdrawal mechanical threshold，PWMT）测定。所有大鼠均于术后第 7 天处死，免疫组化观察大鼠脊髓 L4~6 节段背角胶质纤维酸性蛋白（glial fibrillary acidic protein，GFAP）和碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）表达变化，Western blot 检测脊髓 L4~6 节段 bFGF 蛋白含量变化。**结果**：术后第 7 天给药前和给药后，NP 组术侧 PWMT 较 S 组明显降低（P=0.000），K1 组、K2 组、M1 组和 M2 组术侧 PWMT 较 NP 组明显升高（P=0.000）。免疫组化结果显示，NP 组术侧 bFGF、GFAP 蛋白表达量较 S 组明显升高（P=0.000）；K1 组、K2 组、M1 组和 M2 组 bFGF、GFAP 蛋白表达量较 NP 组明显降低（P=0.000）。Western blot 结果显示，NP 组 bFGF 蛋白表达量较 S 组明显升高（P=0.000）；K1 组、K2 组、M1 组和 M2 组 bFGF 蛋白表达量较 NP 组明显降低（P=0.000）。**结论**：鞘内

作者介绍：沈　茜，Email：344724193@qq.com，
研究方向：神经病理性疼痛的研究和治疗。

通信作者：陈　萍，Email：mazuichen@163.com。

基金项目：重庆市卫生局医学科研计划资助项目（编号：2012-1-018）；重庆市医学重点学科（编号：渝卫科教[2007]2 号）；卫生部国家临床重点专科建设经费资助项目（编号：财社[2011]170 号）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150708.2303.005.html（2015-07-08）

[20] Berchtold NC，Chinn G，Chou M，et al.Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus[J].Neuroscience，2005，133(3)：853-861.

[21] Kim MW，Bang MS，Han TR，et al.Exercise increased BDNF and trkB in the contralateral hemisphere of the ischemic rat brain[J].Brain Res，2005，1052(1)：16-21.

[22] Rasmussen P，Brassard P，Adser H，et al.Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise[J].Exp Physiol，2009，94(10)：1062-1069.

[23] Lan X，Zhang M，Yang W，et al.Effect of treadmill exercise on 5-HT，5-HT1A receptor and brain derived neurophic factor in rats after permanent middle cerebral artery occlusion[J].Neurol Sci，2014，35(5)：761-766.

[24] Salazar-Colocho P，Del Rio J，Frechilla D.Neuroprotective effects of serotonin 5-HT 1A receptor activation against ischemic cell damage in gerbil hippocampus：Involvement of NMDA receptor NR1 subunit and BDNF[J].Brain Res，2008(1199)：159-166.

[25] Marco I，Valhondo M，Martin-Fontecha M，et al.New serotonin 5-HT(1A) receptor agonists with neuroprotective effect against ischemic cell damage[J].J Med Chem，2011，54(23)：7986-7999.

[26] Galter D，Unsicker K.Sequential activation of the 5-HT1(A) serotonin receptor and TrkB induces the serotonergic neuronal phenotype[J].Mol Cell Neurosci，2000，15(5)：446-455.

[27] Wu YC，Hill RA，Klug M，et al.Sex-specific and region-specific changes in BDNF-TrkB signalling in the hippocampus of 5-HT1A receptor and BDNF single and double mutant mice[J].Brain Res，2012(1452)：10-17.

（责任编辑：关蕴良）

间断多次给予 NMDA 受体拮抗剂可缓解 SNI 引起的大鼠痛觉过敏，其机制可能与抑制 bFGF 蛋白表达及星形胶质细胞活化有关。

【关键词】碱性成纤维细胞生长因子；氯胺酮；MK-801；神经病理性疼痛
【中图分类号】R745.4 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-01-28

Effect of intrathecal administration of NMDA receptor antagonist on the expression of bFGF in spinal dorsal horn of rat with neuropathic pain

Shen Qian, Gao Jin, Chen Ping

(*Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To investigate the effects of repeated intrathecal administration of N-methyl-D-aspartate(NMDA) receptor antagonist on neuropathic pain in the spared nerve injury(SNI) rat models and to explore its mechanism. ***Methods***: Totally 72 male Sprague-Dawley rats weighing 240-260 g were randomly divided into 6 groups(n=12 each): sham operation group(group S), spared nerve injury group(group NP), ketamine low-dose group(group K1), ketamine high-dose group(group K2), MK-801 low-dose group (group M1), MK-801 high-dose group(group M2). In group S, the sciatic nerves and its branches were only exposed but not ligated. In other groups, neuropathic pain model was produced by spared nerve injury(SNI). In groups K1, K2, M1 and M2, ketamine 50 μg, ketamine 100 ug, MK-81 5 ug and MK-801 10 ug were injected intrathecally respectively, once a day for 7 days consecutively starting from 1 day after successful SNI surgery, while the equal volume of normal saline 10 μl was injected instead in S and NP groups. The paw withdrawal mechanical threshold(PWMT) was measured on 1 day before surgery and 1-7 days after surgery. Rats were sacrificed on 7 day after operation and the lumbar segments of the spinal cord(L4-6) were removed. The expression level of bFGF and GFAP were detected by immunohistochemistry; the expression level of bFGF was detected by Western blot. ***Results***: The PWMT was significantly lower in group NP than in group S before and after intrathecal injection on 7 day(P=0.000). The PWMT was significantly higher in groups K1, K2, M1 and M2 than in group NP(P=0.000). Immunohistochemistry showed that protein expression of bFGF and GFAP was higher in groups NP than in group S (P=0.000). The protein expression of bFGF and GFAP was lower in groups K1, K2, M1 and M2 than in group NP(P=0.000). Western blot showed that protein expression of bFGF was increased in groups NP than in group S(P=0.000). The protein expression of bFGF was decreased in groups K1, K2, M1 and M2 than in group NP(P=0.000). ***Conclusion***: Intrathecal administration of NMDA receptor antagonist can reduce hyperalgesia induced by SNI and decreasing the protein expression level of bFGF and GFAP may be involved in the mechanism.

【Key words】basic fibroblast growth factor; ketamine; MK-801; neuropathic pain

传统上认为疼痛信号的传递是由神经元介导的，但近期研究发现星形胶质细胞在痛觉过敏的维持中起着重要作用。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)作为一个作用广泛的细胞因子，在神经病理性疼痛中调节星形胶质细胞的活化，与星形胶质细胞共同参与疼痛的发生与发展[1]；兴奋性氨基酸激活 N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体能使细胞内 Ca^{2+} 浓度增加，进而通过活化蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)及促进一氧化氮产生增多来调节疼痛，但其激活后的下游调节机制还有待进一步研究[2]。细胞实验发现胞内钙离子浓度增加及激活 PKC 能引起 bFGF 表达上调[3-4]，但在神经病理性疼痛中，NMDA 受体拮抗剂能否调节 bFGF 的表答尚不清楚。本研究拟探讨 NMDA 受体拮抗剂对bFGF 蛋白表达的调节作用，为进一步明确神经病理性疼痛的产生机制奠定基础。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物选择 健康成年雄性 SD 大鼠 72 只，体质量 240~260 g，由重庆医科大学实验动物中心提供。昼夜交替饲养，室温 20 ℃~24 ℃，自由饮水和摄食。

1.1.2 实验试剂 兔抗大鼠 bFGF 一抗、小鼠抗大鼠 GFAP 一抗(Abcom 公司)；羊抗兔 IgG 和羊抗小鼠 IgG(武汉博士得生物工程有限公司)；DAB 显色剂(北京中杉金桥生物技术有限公司)；RIPA 裂解液、BCA 蛋白分析试剂盒、ECL 显色剂(江苏碧云天生物技术研究所)；氯胺酮(江苏连云港恒瑞制

药有限公司）；MK-801（sigma 公司）

1.2 实验方法

1.2.1 蛛网膜下腔置管及动物分组 SD 雄性大鼠 1%戊巴比妥钠（50 mg/kg）腹腔注射麻醉后，参照文献[5]进行蛛网膜下腔置管，置管后单笼饲养，术后 3 d 剔除运动功能障碍大鼠，用 2%利多卡因 20 μl 经导管注射来判断导管的位置，如注射后 30 s 内大鼠出现双后肢麻痹现象说明导管位置正确，即用于实验。置管成功大鼠采用随机数字表法，随机分为 6 组（n=12）：假手术组（S 组）、坐骨神经分支选择性损伤组（NP 组）、氯胺酮低剂量组（K1 组）、氯胺酮高剂量组（K2 组）、MK-801 低剂量组（M1 组）、MK-801 高剂量组（M2 组）。

1.2.2 模型制备及给药 参照文献[6]建立坐骨神经分支选择性损伤（spared nerve injury，SNI）疼痛模型。NP 组、K1 组、K2 组、M1 组和 M2 组大鼠麻醉后在左侧大腿后外侧做一切口，暴露坐骨神经及其 3 个分支，钝性分离并结扎腓总神经和胫神经，在结扎远端侧剪断部分神经，保留腓肠神经并避免牵拉及损伤；S 组仅暴露坐骨神经及其分支。于术后 1 d 开始鞘内给药，1 次/d，连续 7 d，S 组和 NP 组鞘内注射生理盐水 10 μl，K1 组、K2 组、M1 组和 M2 组分别鞘内注射氯胺酮 50 μg、氯胺酮 100 μg、MK-801 5 μg、MK-801 10 μg，容量均为 10 μl，然后生理盐水 15 μl 冲洗导管。

1.2.3 机械刺激缩足反射阈值的测定 分别于术前 1 d、术后 1~7 d 给药前 30 min 及给药后 30 min 测定机械刺激缩足反射阈值（paw withdrawal mechanical threshold，PWMT）。将大鼠放在有机玻璃笼内，底为铁丝网，用不同强度 von Frey 纤毛（从小到大）刺激大鼠术侧足底，保持垂直加力，致纤毛弯折，持续 2 s，每个力度测定 5 次，以出现缩足或舔足作为阳性反应，以出现 3 次阳性反应的最小刻度值作为机械刺激缩足反射阈值[7]。

1.2.4 免疫组化检测脊髓背角 bFGF、GFAP 蛋白表达 于术后第 7 天测定完机械痛阈后每组随机抽取 6 只大鼠，腹腔内注射 1%戊巴比妥钠（50 mg/kg）麻醉，4%多聚甲醛经心脏灌注固定，取 L4-6 脊髓石蜡包埋切片。切片二甲苯脱蜡，梯度酒精水化；0.01 mol/L 的枸橼酸钠溶液中抗原修复；山羊血清封闭后加入以 1:100 稀释的一抗 4 ℃过夜；加入二抗后滴加辣根酶标记链霉卵白素；DAB 显色，苏木素复染；脱水、透明后封片。显微镜下观察照相，IPP 图像分析软件分析蛋白表达情况。

1.2.5 Western blot 法检测脊髓 bFGF 蛋白含量 于术后第 7 天测定完机械痛阈后每组随机抽取 6 只大鼠断头处死，在生理盐水冰上迅速分离 L4-6 脊髓组织。匀浆粉碎组织，充分裂解后离心取上清液，BCA 法蛋白定量；SDS-PAGE 凝胶电泳、转膜、封闭，加入一抗和相对应的二抗；ECL 显色，凝胶成像系统扫描成像，Quantity One 软件分析图像，目标蛋白吸光度（absorbance，A）值比内参蛋白 A 值为目标蛋白相对表达量。

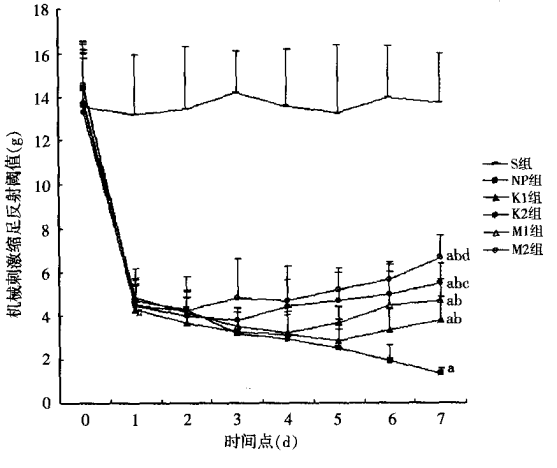
1.3 统计学处理

所有资料采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，机械刺激缩足反射阈值结果采用重复测量方差分析伴随多元方差分析，多样本均数比较采用单因素方差分析，其两两比较采用 LSD-t 法，检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 行为学和机械刺激缩足反射阈值变化

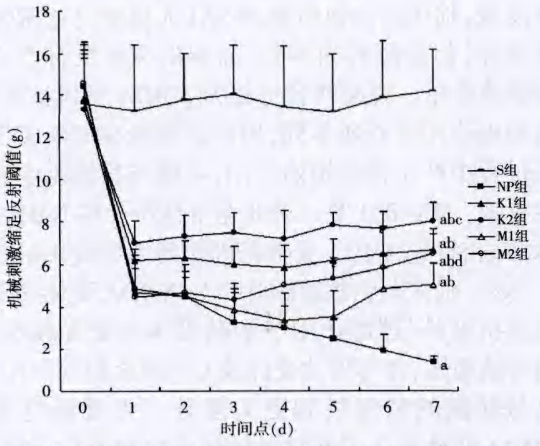
SNI 术后大鼠均表现出跛行，左后趾并拢，跖屈，足轻微外翻畸形，有舔舐、无刺激条件下自发性缩足反射等保护姿势；K1 组、K2 组、M1 组、M2 组大鼠术后运动障碍和姿势异常较 NP 组减轻；S 组大鼠术后未出现运动障碍和姿势异常。术前各组间 PWMT 差异无统计学意义（F=0.538，P=0.746）。给药前 PWMT 变化见图 1，由图可发现，大鼠 PWMT 值随时间变化，时间效应有统计学差异（F=281.485，P=0.000）；同时 PWMT 随时间变化趋势不同（F=14.419，P=0.000）；NP 组术后各时间点 PWMT 较 S 组明显降低（P=0.000）；与 NP 组比较，K1 组、K2 组、M1 组、M2 组分别于术后第 6 天、第 5 天、第 5 天、第 4 天开始出现 PWMT 升高（P=0.012，P=0.002，P=0.040，P=0.009）；术后第 7 天，K1 组和 K2 组之间有差异（P=0.006）、M1 组和 M2 组之间也存在明显差异（P=0.001）。给药后 PWMT 变化见图 2。从图 2 可看出，大鼠 PWMT 值随时间变化，时间效应有统计学意义（F=215.866，P=0.000）；同时 PWMT 随时间变化趋势不同（F=13.695，P=0.000）；与 NP 组比较，K1 组、K2 组在第 1 天给予氯胺酮后立即出现 PWMT 增高（P=0.016，P=0.001）；而给予 MK-801 后，M1 组、M2 组 PWMT 未立即出现明显变化，后期升高也是伴随给药前基础值的增加。



注：a. 与 S 组比较 P=0.000；b. 与 NP 组比较 P=0.000；c. 与 K1 组比较 P=0.006；d. 与 M1 组比较 P=0.001

图 1 各时间点鞘内注射 NMDA 受体拮抗剂前各组大鼠的机械刺激缩足反射阈值（g，$\bar{x} \pm s$，n=12）

Fig.1 PWMT of rat before intrathecal injection of NMDA receptor antagonist（g，$\bar{x} \pm s$，n=12）



注：a.与 S 组比较 P=0.000；b.与 NP 组比较 P=0.000；c.与 K1 组比较 P=0.027；d.与 M1 组比较 P=0.017

图 2　各时间点鞘内注射 NMDA 受体拮抗剂后各组大鼠的机械刺激缩足反射阈值（g，$\bar{x}\pm s$，n=12）

Fig.2　PWMT of rat after intrathecal injection of NMDA receptor antagonist（g，$\bar{x}\pm s$，n=12）

2.2　免疫组织化学检测结果

S 组大鼠术侧脊髓背角中 bFGF 阳性表达较弱，NP 组 bFGF 阳性表达增强，呈深棕色；6 组 bFGF 蛋白表达水平的差异有统计学意义（F=143.624，P=0.000）；两两比较结果显示，NP 组 bFGF 含量较 S 组明显增加（P=0.000），K1 组、K2 组、M1 组、M2 组 bFGF 阳性表达较 NP 组明显减少（P=0.000），并成剂量依赖性，K1 组和 K2 组、M1 组和 M2 组之间有差异（P=0.000）。S 组大鼠术侧脊髓背角中星形胶质细胞零星表达，胞体不明显，树突细长，NP 组星形胶质细胞胞体增大，突起变粗变长；6 组 GFAP 蛋白表达水平的差异有统计学意义（F=140.025，P=0.000）；两两比较结果显示，NP 组 GFAP 含量较 S 组明显增加（P=0.000），K1 组、K2 组、M1 组、M2 组 GFAP 表达均较 NP 组明显减少（P=0.000），并成剂量依赖性，K1 组和 K2 组、M1 组和 M2 组之间有差异（P=0.000）。见图 3、4，表1。

2.3　Western blot 检测结果

方差分析 6 组 bFGF 蛋白表达水平的差异，结果显示差异有统计学意义（F=591.484，P=0.000）；两两比较结果显示，

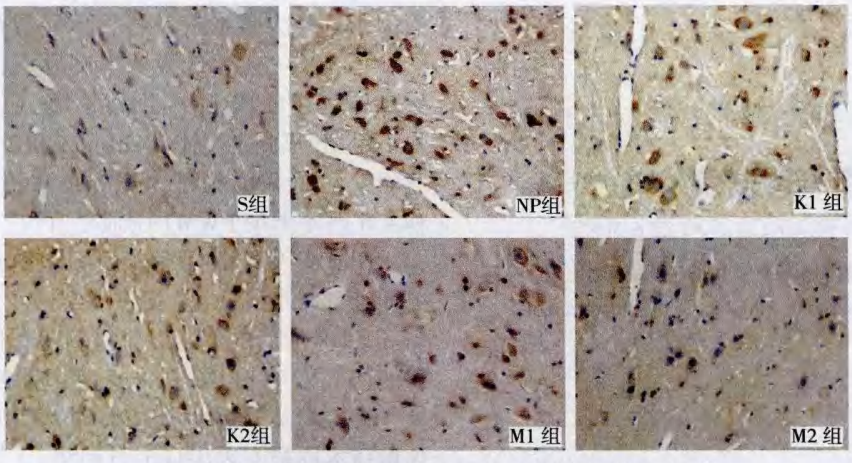


图 3　免疫组化检测大鼠脊髓背角 bFGF 蛋白的表达（400×）

Fig.3　bFGF protein expression detected by immunohistochemistry（400×）

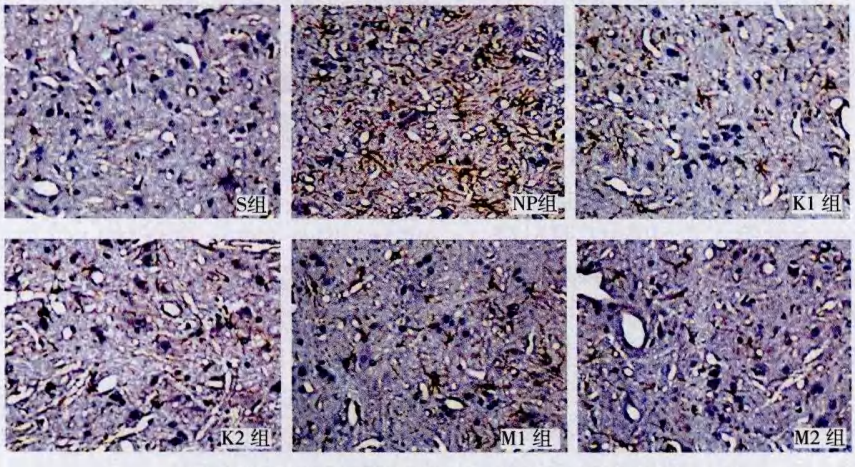


图 4　免疫组化检测大鼠脊髓背角 GFAP 蛋白的表达（400×）

Fig.4　GFAP protein expression detected by immunohistochemistry（400×）

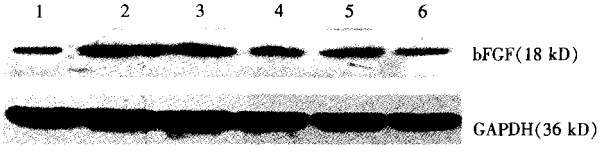
NP组 bFGF 含量较 S 组明显增加(P=0.000)，K1 组、K2 组、M1 组、M2 组 bFGF 表达均较 NP 组明显减少(P=0.000)，并成剂量依赖性，K1 组和 K2 组、M1 组和 M2 组之间有差异(P=0.000)。见图 5，表 1。

表 1 检测各组 bFGF、GFAP 的平均吸光度值（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Tab.1 Average positive absorbance of bFGFand GFAP in each group（$\bar{x}\pm s$，n=6）

组别	免疫组化法 bFGF表达	免疫组化法 GFAP表达	Western blot 法 bFGF 表达
S组	0.323 ± 0.032	0.255 ± 0.037	0.218 ± 0.025
NP组	0.640 ± 0.034[a]	0.584 ± 0.038[a]	0.842 ± 0.039[a]
K1组	0.493 ± 0.033[ab]	0.404 ± 0.031[ab]	0.531 ± 0.033[ab]
K2组	0.398 ± 0.029[abc]	0.326 ± 0.034[abc]	0.362 ± 0.032[abc]
M1组	0.432 ± 0.039[ab]	0.374 ± 0.031[ab]	0.443 ± 0.031[ab]
M2组	0.337 ± 0.038[bd]	0.273 ± 0.035[bd]	0.283 ± 0.029[abd]
F值	143.624	140.025	591.484
P值	0.000	0.000	0.000

注：a.与 S 组比较 P=0.000；b.与 NP 组比较 P=0.000；c.与 K1 组比较 P=0.000；d.与 M1 组比较 P=0.000



1. S 组；2. NP 组；3. K1 组；4. K2 组；5. M1 组；6. M2 组

图 5 Western blot 检测大鼠脊髓 bFGF 蛋白表达比较

Fig.5 bFGF protein expression detected by Western blot

3 讨 论

多种动物模型能有效模拟神经病理性疼痛，而坐骨神经分支选择性损伤模型与其它模型相比，具有损伤程度固定，重复性好，与临床神经病理性疼痛相似且疼痛产生持久等特点，因此本实验选用SNI模型进行研究。大鼠术后出现跛行，术侧后爪轻微外翻畸形，后肢保护性姿势等现象，同时 PWMT 降低，表明神经病理性疼痛模型制备成功。本课题前期研究发现，大鼠 SNI 术后第 1 天，PWMT 明显降低，并在第 7 天达到高峰，同时 bFGF 也明显升高，于是我们选取术后前 7 d 作为一个治疗窗，来探讨 NMDA 受体拮抗剂对 SNI 模型的镇痛作用及其可能的机制。

本研究结果表明，早期持续给予 NMDA 受体拮抗剂氯胺酮或 MK-801 后，能明显缓解 SNI 诱发的痛觉过敏并改善大鼠运动障碍和姿势异常。本实验还发现，临床药物氯胺酮对 SNI 大鼠能迅速起到镇痛作痛，但持续时间不长，而 MK-801 没有产生立即镇痛作用。说明两者虽都为 NMDA 受体拮抗剂，其药理作用却有所不同，但两者都能在间断多次给药过程中产生持续镇痛作用，可能与其抑制中枢敏化有关。MK-801 是一种非竞争性特异性 NMDA 受体拮抗剂，是 NMDA 受体药理学研究中使用最多的工具药。临床药物氯胺酮除作为 NMDA 受体非竞争性拮抗剂外，还能作用于烟碱受体和蕈毒碱受体、阻滞钠通道、并与阿片受体或 Ca^{2+}通道相互作用，所以氯胺酮的镇痛机制更为复杂。大量研究表明 NMDA 受体参与了痛觉过敏的产生和维持，氯胺酮和 MK-801 作为 NMDA 受体的非竞争性拮抗剂，给予氯胺酮或 MK-801 能明显抑制大鼠的疼痛行为[8-9]。但 Decosterd 等[10]研究报道单次鞘内给予 MK-801 对 SNI 大鼠机械痛阈无抑制作用，推测可能是在疼痛维持期，疼痛的产生机制更加复杂，早期各种致痛因子已经大量形成及各种信号通路已经开放，单次给予 MK-801 已经无法抑制疼痛；或者因为谷氨酸受体表达增加，给药剂量不够；还有就是测定时限不足，其只测定了术后 30 min 和 2 h 2 个时间点，有研究显示 SNL 模型大鼠在单次给予 MK-801 1d 和 4 d 后才出现 PWMT 明显上升[11]。

NMDA 受体激活后能使细胞内 Ca^{2+}浓度增加，进而通过活化 PKC 及促进 NO 产生增多来调节疼痛，但其激活后的下游调节机制还有待进一步研究。前期研究发现 bFGF 和神经病理性疼痛关系紧密。坐骨神经分支选择性损伤疼痛模型大鼠脊髓 bFGF 含量在术后第 4 天出现上升趋势，于第 14 天达到峰值，第 28 天表达仍高[12]。大鼠建立 SNL 模型后，机械痛觉过敏伴随着脊髓 bFGF 与星形胶质细胞的同步上调，而鞘内给予 bFGF 抗体后，机械疼痛阈值下降的同时脊髓星形胶质细胞的活化及 bFGF 蛋白表达明显受到抑制[1,13]。本研究结果表明，SNI 后大鼠 PWMT 降低，脊髓 bFGF 表达明显上调，同时星形胶质细胞活化；而给予 NMDA 受体拮抗剂能明显提高 PWMT，降低 SNI 大鼠脊髓 bFGF 表达及星形胶质细胞活化，同时痛阈值的升高和蛋白的降低都表现出剂量依赖性。虽然给药后 30 min K1、K2 组PWMT 比 M1、M2 组高，但蛋白表达变化趋势却与给药前 30 min PWMT 变化趋势相符。其可能是因为氯胺酮并不是通过对蛋白的立即下调来参与急性疼痛调控，而是通过阻断受体、离子通道及调控下行抑制系统来降低神经元信号传导达到镇痛；但它能间接

通过下调蛋白表达来达到抑制中枢敏化，从而产生持续的镇痛作用。鞘内给予 bFGF 能产生痛觉过敏，且停止给药后痛觉过敏持续存在，这表明其能通过激活下游物质参与疼痛[14]。bFGF 是星形胶质细胞的有效激活剂，活化的星形胶质细胞释放一系列活性物质，这些物质与脊髓神经元上的受体结合，使神经元敏化，增强伤害性刺激信号的传导，导致疼痛增强[15]。

综上所述，NMDA 受体拮抗剂能抑制 bFGF 的表达及星形胶质细胞的活化，提示 NMDA 受体激活可能参与神经病理性疼痛引起的 bFGF 上调，同时 NMDA 受体拮抗剂又可能通过降低 SNI 大鼠 bFGF 表达进一步抑制了星形胶质细胞的活化，从而减少了疼痛产生。

参 考 文 献

[1] Madiai F, Hussain SR, Goettl VM, et al. Upregulation of FGF-2 in reactive spinal cord astrocytes following unilateral lumbar spinal never ligation[J]. Experimental Brain Research, 2003, 148(3): 366-376.

[2] Ferrari LF, Lotufo CM, Araldi D, et al. Inflammatory sensitization of nociceptors depends on activation of NMDA receptor in DRG satellite cell[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2014, 111(51): 18363-18368.

[3] Zhang XH, Zhou Z, Wang DK, et al. Activation of Phosphatidylinositol-Linked D1-Like Receptor Modulates FGF-2 Expression in Astrocytes via IP3-Dependent Ca^{2+} Signaling[J]. Neuroscience, 2009, 29(24): 7766-7775.

[4] Moffett J, Kratz E, Myers J, et al. Transcriptional Regulation of Fibroblast Growth Factor-2 Expression in Human Astrocytes: Implications for Cell Plasticity[J]. Molecular Biology of the Cell, 1998(9): 2269-2285.

[5] 杨建平，蒋 豪，吴 珏. 大鼠蛛网膜下腔埋管并长期留置操作的改进[J]. 中华麻醉学杂志，1993，13(2)：110-112.

[6] Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain[J]. Pain, 2000, 87(2): 149-158.

[7] Zhang K, Ramamurthy S, Prihoda TJ, et al. Effect of delayed intrathecal administration of capsaicin on neuropathic pain induced by chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats[J]. Pain Research, 2014, 11(7): 547-554.

[8] M'Dahoma S, Bourqoin S, Kayser V, et al. Spinal cord transection-induced allodynia in rats-behavioral, physiopathological and pharmacological characterization[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e102027.

[9] Wu FX, Pan RR, Chen JY, et al. Lentivirus Mediated siRNA against GluN2B Subunit of NMDA Receptor Reduces Nociception in a Rat Model of Neuropathic Pain[J]. BioMed Research International, 2014(2014): 871637.

[10] Decosterd I, Allchorne A, Woolf CJ. Differential analgesic sensitivity of two distinct neuropathic pain models[J]. Anesthesia and Analgesia, 2004, 99(2): 457-463.

[11] Kim MA, Jeong KY. Chronological changes of mechanical allodynia and spinal microglia activation by an intrathecal injection of MK-801[J]. NeuroReport, 2013, 24(11): 585-589.

[12] 游霁月，高 进，陈 萍，等. 碱性成纤维细胞生长因子在大鼠坐骨神经分支选择性损伤后的动态变化及意义[J]. 南方医科大学学报，2013，33(4)：563-567.

[13] Madiai F, Goettl VM, Hussain SR, et al. Anti-Fibroblast Growth Factor-2 Antibodies Attenuate Mechanical Allodynia in a Rat Model of Neuropathic Pain[J]. Molecular Neuroscience, 2005, 27(3): 315-324.

[14] Ji RR, Kawasaki Y, Zhuang ZY, et al. Possible role of spinal astrocytes in maintaining chronic pain sensitization: review of current evidence with focus on *bFGF/JNK pathway*[J]. *Neuron Glia Biol*, 2006, 2(4): 259-269.

[15] Ji XT, Qian NS, Zhang T, et al. Spinal astrocytic activation contributes to mechanical allodynia in a rat chemotherapy-induced neuropathic pain[J]. PloS One, 2013(8): e60733.

（责任编辑：冉明会）

更正声明

本刊 2015 年第 40 卷第 10 期第 1275~1279 页刊登的《基于循证医学方法评价妊娠肝内胆汁淤积症生物标志物的诊断价值》一文，由于作者校对疏忽，致文献核对错误，现更正如下：

表 1 中纳入的信息孙迎军改为吴丽萍，中晚期改为晚期，样本量:105 改为 100，ICP 例数:55 改为 50，TBA(μmol/L):20.0 改为 10.0，se:0.875 改为 0.980，sp:0.912 改为 1.000，TP:48 改为 49，FP:9 改为 0，FN:2 改为 1，TN:46 改为 50，STARD 分数:9 改为 11。

文中结果部分：总共涉及 1 399 名对象(其中正常人 834 例，患 ICP 565 例)改为总共涉及 1 394 名对象(其中正常人 834 例，患 ICP 560 例)；4 篇文献选取晚期孕妇，2 篇选取中、晚期孕妇改为 5 篇文献选取晚期孕妇，1 篇选取中、晚期孕妇。

参考文献：[17]孙迎军.生化指标检测对妊娠期肝内胆汁淤积症的临床意义[J].中国实用医药，2011，6(3)：129~130.改为[17]吴莉萍，李桂军.生化指标动态监测预警妊娠期肝内胆汁淤积症[J].中国卫生检验杂志，2011，21(12)：2917-2919.