

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.11.001

文章编号: 1005-8982(2019)11-0001-07

基础研究·论著

神经病理性疼痛大鼠不同大小 DRG 神经元 兴奋性分型的研究*

谭朝阳¹, 周颖¹, 屈祖卫², 张萌¹, 陈沁怡¹, 田俊杰¹,
许珍珍¹, 邓诗瑜¹, 李丽¹, 马克涛¹, 司军强¹

[1. 石河子大学医学院 生理教研室(新疆地方与民族高发病教育部重点实验室),
新疆 石河子 832000; 2. 石河子大学药学院 药理系, 新疆 石河子 832002]

摘要: 目的 研究神经病理性疼痛状态下, 不同大小背根神经节(DRG)神经元兴奋性分型的特点, 探讨不同大小DRG神经元兴奋性分型与神经病理性疼痛的关系。**方法** 将SD大鼠随机分成正常组(Control组)、假手术组(Sham组)和坐骨神经分支选择性损伤模型组(SNI组)。运用热和冷刺激实验观察大鼠疼痛行为学变化;运用膜片钳技术记录不同大小DRG神经元兴奋性分型变化。**结果** 与Control组比较, SNI组大鼠热缩足潜伏期无改变, 但冷刺激抬足时间增加($P < 0.05$);与Control组比较, SNI组大鼠DRG神经元的1型和2型细胞构成比增加, 3型细胞构成比减少($P < 0.05$);在Control组内, 与大细胞比较, 中、小细胞3型细胞的构成比较低, 而1型和2型细胞的构成比较高($P < 0.05$);在SNI组内, 与大细胞比较, 中细胞3型细胞构成比较低, 1型和2型细胞构成比较高($P < 0.05$), 而小细胞与大细胞的构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 不同大小的DRG神经元兴奋性分型的改变是产生神经病理性疼痛的机制之一。

关键词: 神经痛; 神经节, 脊; 膜片钳术; 细胞大小; 兴奋性分型

中图分类号: R741; R338.8

文献标识码: A

Type of excitability of DRG neurons in rats with neuropathic pain*

Chao-yang Tan¹, Ying Zhou¹, Zu-wei Qu², Meng Zhang¹, Qin-yi Chen¹, Jun-jie Tian¹,
Zhen-zhen Xu¹, Shi-yu Deng¹, Li Li¹, Ke-tao Ma¹, Jun-qiang Si¹

(1. Department of Physiology, Shihezi University School of Medicine, Shihezi, Xinjiang 832000,
China; 2. Department of Pharmacology, Shihezi University School of Pharmacy,
Shihezi, Xinjiang 832002, China)

Abstract: Objective To study the type of excitatory of DRG neurons in rats with neuropathic pain. **Methods** SD rats were randomly divided into normal group, sham operation group and SNI model group. The pain behavior changes of rats were observed by heat and cold stimulation experiments. The patch clamp technique was used to record the changes of excitability types of DRG neurons in different size. **Results** Compared with the normal group, the cold stimulation time was significantly increased ($P < 0.05$), while no significant change in the thermal paw latency in SNI model group was observed. Compared with the normal group, ratio of type 1 and type 2 DRG neurons were increased while ratio of type 3 cells decreased in the model group ($P < 0.05$). Composition of medium and small cells was lowered than that of large cells in SNI group when compared with those in the normal group ($P < 0.05$). In the SNI model group, the type of medium cell type 3 cells was relatively lower while type 1 and 2 cells was relatively

收稿日期: 2018-10-29

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81560081)

[通信作者] 司军强, E-mail: sijunqiang@shzu.edu.cn; Tel: 0993-2057137

higher compared with large cells ($P < 0.05$). There was no significant difference in the ratio of small cells to large cells among groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The changes in excitatory typing of dorsal root ganglion cells with different sizes are potentially the mechanisms of neuropathic pain.

Keywords: neuropathic pain; ganglion, spine; patch-clamp techniques; cell size; excitatory typing

神经病理性疼痛是一种慢性疼痛,持续 6 个月以上,它通常是由炎症、烧伤、躯体感觉系统的疾病或功能紊乱等造成的。根据 2011 年的流行病学调查显示,神经病理性疼痛的患病率为 3.3% ~ 8.2%^[1]。目前,坐骨神经分支选择性损伤(spared nerve injury, SNI)模型已经被广泛用于神经病理性疼痛的研究^[2-4],该模型能较稳定地改变实验动物的行为学,且能造成与临床神经病理性疼痛相似的综合症状。背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元作为外周感觉传入的第一级神经元,在痛觉的产生和传递中发挥重要作用。研究表明,DRG 神经元大小不一,其直径的大小与其功能间存在关系。其中,小直径的 DRG 神经元由无髓鞘的 C 纤维(C)和薄髓鞘的 A 纤维(A δ)组成,传递伤害性刺激、热刺激和机械刺激产生的感觉信号,而大直径的 DRG 神经元由有髓鞘的 A 纤维(A β)组成,传递非伤害性的刺激。不同大小神经细胞间的功能差异,可能是由神经元的化学物质、解剖、电生理特性及神经元对疼痛信息处理模式的差异共同造成的^[5-6]。兴奋性是衡量神经细胞功能的最基本指标,人们通常用动作电位发放频率的高低来评价细胞的兴奋性,发放频率越高,兴奋性也就越高,反之亦然。有研究者根据发放频率和注入电流强度之间的关系将 DRG 分为 3 种兴奋类型^[7]。基于此,本实验研究神经病理性疼痛状态下 DRG 神经元兴奋性分型的变化,并在此基础上分析兴奋性分型与细胞大小的关系,希望能从兴奋性分型和细胞大小的角度对神经病理性疼痛的产生机制进行探讨。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

清洁级 SD 大鼠 75 只,体重 180 ~ 220 g,雌雄不拘,由新疆医科大学动物实验中心提供(动物编号:SCXK 新 2003-0001)。将大鼠随机分成 Control 组、Sham 组和 SNI 组。其中,Control 组 5 只(行为学实验 5 只),Sham 组 35 只(行为学实验 5 只,膜片钳实验 30 只),SNI 组 35 只(行为学实验 5 只,膜片钳实验 30 只)。

1.2 主要试剂和仪器

胰蛋白酶 Type III、胶原酶 Type IA、胰蛋白酶抑制剂、DMEM 培养基(购自美国 Sigma 公司),Multi Clamp 700B 膜片钳放大器(美国 Axon 公司),P-2000 微电极拉制仪(美国 Sutter 公司),Digidata 1550A 数据采集系统(美国 Axon 公司),MP-225 微操纵仪(美国 Sutter 公司),UGO BASILE 37370 全自动热辐射刺激仪(意大利 Gemonio 公司)。

1.3 动物模型复制

参照 DECOSTERD 和 RICHNER 等^[2,8]的方法,测量并记录各组大鼠的体重,用 3% 戊巴比妥钠(3 g 戊巴比妥钠粉剂溶入 100 ml 生理盐水)按照 0.17 ml/100 g 的剂量麻醉各组大鼠。取俯卧位固定于鼠板上,切口处附近用剃毛刀剃毛暴露皮肤,碘伏消毒铺巾。于左后腿外侧近髂后上棘处平行于股骨划开皮肤,顺肌肉纹理钝性分离股二头肌,用玻璃分针暴露并分离坐骨神经的 3 个分支(胫神经、腓总神经、腓肠神经)。用 3-0 医用真丝编织线分别结扎胫神经和腓总神经,系紧后在结扎远端切断,保留 2 ~ 4 mm 的远侧残端,分层缝合肌肉和皮肤。动物单笼分开饲养用于实验。Sham 组大鼠麻醉及暴露神经的方法同上,用玻璃分针分离 3 个分支后,不做任何处理,随即分层缝合肌肉和皮肤,单笼饲养。

1.4 记录热缩足潜伏期

参照本实验室前期研究^[9-10],在模型复制前 1 天、模型复制后第 1、7、14 和 21 天对 Control 组、Sham 组及 SNI 组大鼠进行热缩足潜伏期的测试。设定 UGO BASILE 37370 全自动热辐射刺激仪参数:红外线强度 IR 值为 50,时间上限为 30 s。将大鼠放置于玻璃面板上的有机玻璃观察盒内,移动玻璃板下的红外线发射器。瞄准大鼠后肢足心部位照射,按动计时开关。大鼠受照射后肢抬离面板,仪器感应并停止计时,此时记录到的时间为大鼠的热缩足潜伏期,将其作为疼痛阈值的指标。间隔 30 min 待大鼠安静后,进行下一次测量。每只大鼠测量 3 次,取平均值。

1.5 记录冷刺激抬足时间

在热缩足潜伏期测试结束 30 min 后,待大鼠安静,

进行冷刺激抬足时间的测试。参照 2014 年 NORCINI 等^[11]的方法, 将大鼠放置在自制的观察笼内, 待其安静, 小心地将 0.1 ml 丙酮滴到大鼠左后足底外侧的皮肤上, 立即用计时器计时。大鼠出现抬足的现象, 直至大鼠将左后足放下时, 停止计时。此时记录到的时间就是大鼠的冷刺激抬足时间。间隔 30 min 待大鼠安静后, 进行下一次测量。测量 3 次, 取平均值。所有测量都在当日 18:00 ~ 20:00 进行。

1.6 急性分离消化 DRG 神经元

在本实验室前期研究^[12-13]的基础上略做改进, 用颈椎脱臼法处死大鼠, 粗剪剪开其背部皮肤, 沿脊柱两侧取出 L4 ~ L6 段脊柱。将取出的脊柱沿矢状面对半剖开, 放入盛有氧饱和的细胞外液中 (细胞外液成分: NaCl 150 mmol/L, KCl 5 mmol/L, MgCl₂ 1 mmol/L, HEPES 10 mmol/L, D-glucose 10 mmol/L, Sucrose 20 mmol/L, CaCl₂ 3.32 mmol/L, 用 1 mol/L 的 NaOH 调节 pH 值为 7.35 ~ 7.45, 蔗糖调节溶液的渗透压为 772.5 ~ 849.75 kPa)。在 10 倍显微镜下, 于剖开的左侧椎管内侧去除脊髓, 用游丝镊剥除结缔组织被膜, 逐个取出椎间孔中的 DRG 及其相连的神经根。用精细角膜剪和游丝镊仔细剪除与 DRG 相连的神经根。将取出的 DRG 放入直径为 4 cm 的玻璃皿中, 用精细角膜剪将 DRG 充分剪碎, 用胶头滴管将剪碎的组织转移入 15 ml 的离心管中, 随后加入 3 ml 配制好的消化酶溶液 (胰蛋白酶 Type III 0.24 mg/ml 和胶原酶 Type IA 0.6 mg/ml, 溶剂为 DMEM 培养基)。将 EP 管放入 37℃ 水浴锅中, 消化 2 ~ 4 min, 边消化边吹打, 避免产生气泡。消化结束后立即加入少量胰蛋白酶抑制剂终止消化。用胶头滴管将细胞悬液滴到膜片钳专用的细胞培养皿中, 静置待细胞贴壁, 待细胞贴壁充分后, 加入氧饱和的细胞外液。

1.7 全细胞膜片钳记录

参照本实验室原有方法^[12-14], 将盛有急分离 DRG 神经元的细胞培养皿放置在膜片钳显微镜载物台上, 100 倍显微镜下选取膜表面光滑、整体透亮、状态良好的 DRG 细胞作为实验对象。选用 Sutter Instrument 公司带芯的硼硅酸盐玻璃毛坯, 使用 P-2000 微电极拉制仪拉制成微电极, 实验选取电阻值为 2 ~ 8 MΩ 的微电极, 充灌电极内液 (K-Gluconate 130 mmol/L, NaCl 10 mmol/L, MgCl₂ · 6 H₂O 1.2 mmol/L, CaCl₂ 2 mmol/L, EGTA 5 mmol/L, HEPES 10 mmol/L, D-Glucose 7.5 mmol/L。用 1 mol/L 的 KOH 调节 pH 值为 7.35 ~

7.45, 蔗糖调节溶液的渗透压为 772.5 ~ 849.75 kPa), 将充灌好细胞内液的玻璃微电极连接在微操纵仪上, 用 5 ml 空注射器给予一定正压。操作微操纵仪, 使微电极尖端靠近并接触细胞, 接触细胞的瞬间可以从膜测试窗口观察到电极电阻略微升高。随后撤去正压, 用嘴吸法给予微电极内部一定负压, 同时将钳制电位逐步调节至 -60 mV, 待细胞与电极间形成 GΩ 封接后, 用嘴吸破膜法或同时辅助以电击破膜法破膜 (膜片钳放大器提供的 Zap 功能)。破膜后, 阻值仍维持在 GΩ 以上的细胞用于实验。

在显微镜下记录细胞直径。在 I=0 模式下记录细胞的静息电位, 在电压钳模式下 (钳制电位 -60 mV), 记录膜电容。在电流钳模式下, 给予细胞一系列斜坡刺激记录动作电位。记录的信号经 Multi Clamp 700B 膜片钳放大器放大, 给予 10 kHz 的滤波后, 由 Axon Digidata 1550A 数模 / 模数转换器转换, 采样频率为 10 ~ 20 kHz。

1.8 统计学方法

热辐射刺激缩足潜伏期测量值和冷刺激抬足时间的结果采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 全细胞膜片钳数据应用 Clampex 10.6 软件采集记录, 用 Clampfit 10.6 软件进行测量分析, 用 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 所有数据最终运用 GraphPad Prism 5.0 软件进行绘图。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 不同时间点的比较采用重复测量设计的方差分析, 其余计量资料 3 组及以上的比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 行为学测试结果

Control 组、Sham 组及 SNI 组术前 1 天、术后第 1、7、14 和 21 天的热缩足潜伏期的比较采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点热缩足潜伏期有差异 ($F = 427.215, P = 0.000$); ②3 组间热缩足潜伏期有差异 ($F = 99.294, P = 0.000$); ③3 组间热缩足潜伏期随时间的变化趋势无差异 ($F = 0.007, P = 0.993$)。见表 1 和图 1。

Control 组、Sham 组及 SNI 组术前 1 天、术后第 1、7、14 和 21 天的冷刺激抬足时间的比较采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点冷刺激抬足时间有差异 ($F = 33.984, P = 0.000$); ②3 组间冷刺

表 1 模型复制后热缩足潜伏期的变化 (s, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	术前 1 天	术后第 1 天	术后第 7 天	术后第 14 天	术后第 21 天
Control 组	5	25.3 ± 3.3	24.3 ± 3.4	25.3 ± 3.6	24.7 ± 3.9	25.8 ± 3.4
Sham 组	35	26.1 ± 3.5	25.2 ± 3.6	25.6 ± 4.1	24.1 ± 3.9	25.4 ± 3.4
SNI 组	35	25.9 ± 3.6	23.3 ± 3.8	26.4 ± 3.1	24.2 ± 3.2	25.3 ± 3.7

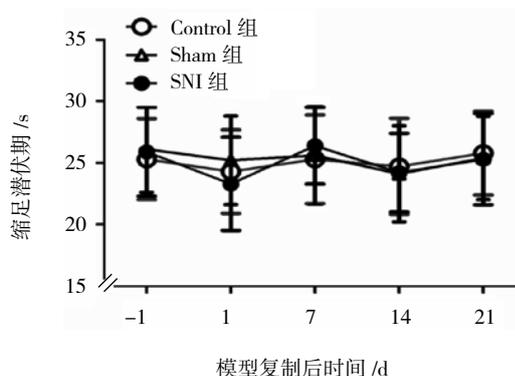


图 1 模型复制后热缩足潜伏期的变化

激抬足时间有差异 ($F = 2.940, P = 0.024$); ③ 3 组间冷刺激抬足时间随时间的变化趋势有差异 ($F = 78.158, P = 0.000$)。说明 3 组的不同处理方式对冷刺激抬足时间的影响有差异。见表 2 和图 2。

2.2 SNI 大鼠 DRG 神经元的兴奋性分型发生改变

为明确正常大鼠 DRG 神经元的兴奋性分型情况, 运用全细胞膜片钳技术, 在电流钳模式下给予记录

电极内一个斜坡刺激 (时长 1 000 ms, 电流强度 0 ~ 2 500 pA), 再根据细胞对注入刺激的不同反应将细胞分为 3 种类型。1 型细胞: 在给予较小强度 (50 ~ 500 pA) 刺激时就能产生较低频率的动作电位, 并且随着电流强度增加动作电位频率逐渐增加。2 型细胞: 在给予较小强度的刺激时, 不产生动作电位; 但在给予较高电流强度 (1 500 ~ 2 500 pA) 刺激时, 出现较高频率的动作电位。3 型细胞: 兴奋性较低, 不产生动作电位 (见图 3)。结果表明, 正常大鼠 DRG 神经元存在 3 种兴奋性类型的细胞, 进一步对 3 种类型细胞的主被动模特性进行分析 (见表 3)。方差分析结果显示: 1、2 和 3 型细胞的静息电位比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。1、2 和 3 型细胞直径比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 进一步两两比较, 1 型细胞直径小于 3 型细胞直径 ($P < 0.05$), 2 型细胞的直径与其他两种类型细胞比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。1、2 和 3 型细胞膜电容比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 进一步两两比较, 1 型细胞的膜电

表 2 模型复制后冷刺激抬足时间的变化 (s, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	术前 1 天	术后第 1 天	术后第 7 天	术后第 14 天	术后第 21 天
Control 组	5	2.62 ± 0.82	2.44 ± 0.76	2.83 ± 0.86	2.53 ± 0.88	2.71 ± 0.77
Sham 组	35	2.59 ± 1.30	3.21 ± 1.34	2.82 ± 1.21	2.42 ± 1.32	2.79 ± 1.37
SNI 组	35	2.61 ± 1.46	6.52 ± 1.33	8.79 ± 1.27	11.62 ± 1.45	12.81 ± 1.22

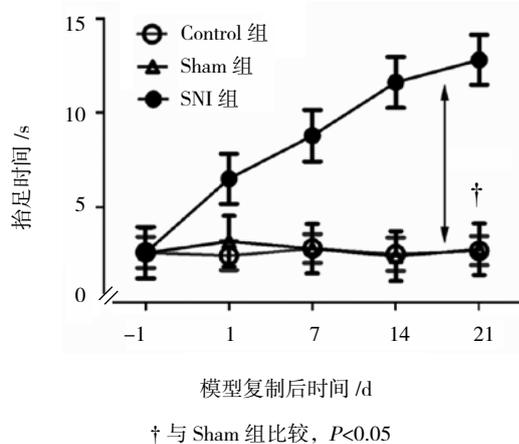


图 2 模型复制后冷刺激抬足时间的变化

容低于 3 型细胞的膜电容 ($P < 0.05$)。

为明确 SNI 复制模型前后, 大鼠 DRG 神经元兴奋性分型如何变化, 本研究运用全细胞膜片钳技术, 在电流钳模式下对 463 个 DRG 细胞 (Sham 组 205 个, SNI 组 258 个) 进行记录。根据兴奋性的 3 种类型进一步分类, 可以看出: Sham 组中, 1、2 和 3 型细胞的构成比分别为 44.39%、4.88% 和 50.73%; 而 SNI 组中, 相应的数据为 54.26%、7.36% 和 38.37%。两组间各型细胞的构成比有差异 ($P < 0.05$), SNI 组的细胞构成比与 Sham 组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.340, P = 0.025$), 1 和 2 型细胞构成比增加, 而 3 型细胞的构成比降低。见图 4。

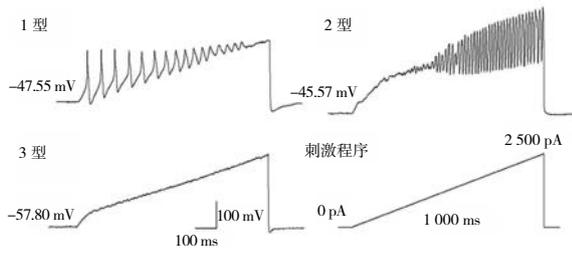


图 3 SD 大鼠 DRG 神经元兴奋性分型

表 3 SD 大鼠不同兴奋性类型 DRG 的基本特性 ($\bar{x} \pm s$)

分型	直径/ μm	静息电位/mV	膜电容/pF
1 型	27.34 \pm 4.99 [†]	-50.87 \pm 7.10	32.54 \pm 13.44 [†]
2 型	30.25 \pm 5.83	-53.13 \pm 10.04	35.87 \pm 18.44
3 型	30.40 \pm 8.97	-50.88 \pm 11.35	40.21 \pm 22.94
F 值	4.388	0.447	3.803
P 值	0.014	0.640	0.024

注: †与 3 型比较, $P < 0.05$

2.3 SNI 模型复制前后不同大小 DRG 神经元兴奋性分型的变化

为探讨正常 SD 大鼠 DRG 神经元兴奋性分型与直径之间的关系, 本研究比较 Control 组内不同大小神经元各兴奋性分型细胞的构成比。细胞按直径大小分为: 小细胞 (直径 $< 25 \mu\text{m}$)、中细胞 ($25 \mu\text{m} \leq$ 直径 $< 40 \mu\text{m}$) 和大细胞 (直径 $\geq 40 \mu\text{m}$), 再按照兴奋性分型进一步分类。其中, 小细胞 1、2 和 3 型细胞的构成比分别为 44.44%、2.22% 和 53.33%; 中细胞 1、2 和 3 型细胞的构成比分别为 50.00%、5.88% 和 44.12%; 大细胞 1、2 和 3 型细胞的构成比分别为 12.50%、4.17% 和 83.33%。可以看出, 中、小细胞 3 型细胞的构成比与大细胞比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.210$, $P = 0.027$), 中、小细胞 3 型细胞的构成比较低, 而 1 型和 2 型细胞的构成比较高。见图 5。

为探讨神经病理性疼痛状态下, DRG 神经元兴奋性分型和直径之间的关系, 比较 SNI 组内不同大小神经元各兴奋性分型细胞的构成比。按直径大小以及兴奋性分型进行分类, 其中, 小细胞 1、2 和 3 型细胞的构成比分别为 43.10%、3.45% 和 53.45%; 中细胞 1、2 和 3 型细胞的构成比分别为 59.04%、9.04%、31.91%; 大细胞 1、2 和 3 型细胞的构成比分别为 33.33%、0.00% 和 66.67%。可以看出模型复制后, 中细胞 1、2 和 3 型细胞构成比与大细胞比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.390$, $P = 0.041$), 中细胞 3 型细胞

构成比较低, 而 1 和 2 型细胞构成比较高。小细胞 1、2 和 3 型细胞构成比与大细胞比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.960$, $P = 0.620$)。见图 6。

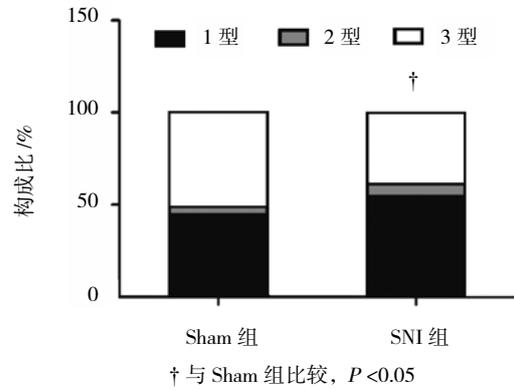


图 4 SNI 模型大鼠 DRG 神经元兴奋性分型的变化 ($\bar{x} \pm s$)

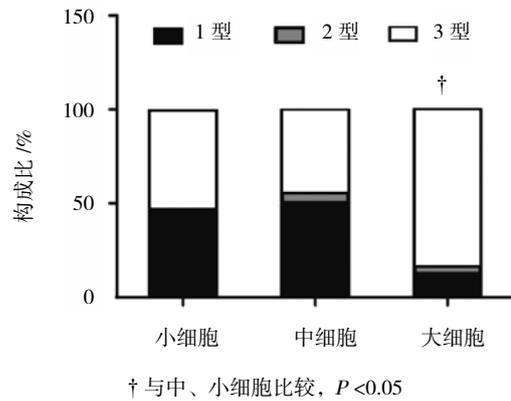


图 5 SD 大鼠 DRG 神经元兴奋性分型与直径的关系 ($\bar{x} \pm s$)

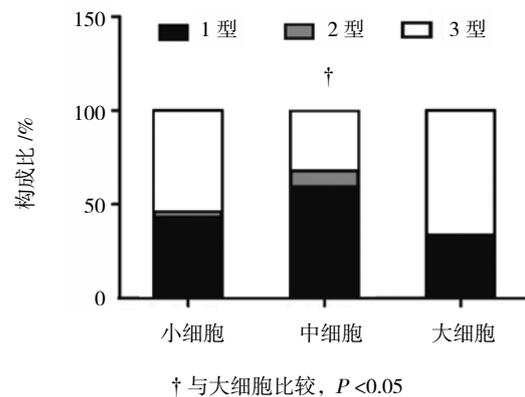


图 6 SNI 模型大鼠 DRG 神经元兴奋性分型与直径的关系 ($\bar{x} \pm s$)

3 讨论

神经病理性疼痛是指由躯体感觉神经系统的损伤或疾病而直接造成的疼痛^[15], 包括疱疹后神经痛、

三叉神经痛和中风后疼痛等。研究发现,神经病理性疼痛与 DRG 神经元的兴奋性密切相关。HODGKIN^[16]在放电频率与注入电流强度间的关系的基础上,提出关于神经元兴奋性分型的理论。XIE 等^[7]研究发现,DRG 神经元也能表现出基于动作电位爆发模式的不同兴奋性分型,且发现神经元兴奋性分型的比率不是一成不变的。在 DRG 慢性压迫模型导致的慢性疼痛状态下,1 型神经元的比率显著增加,而兴奋性较低的 3 型神经元的比率显著减少。该改变表明一部分 3 型神经元在病理状态下转化成兴奋性较高的 1 型神经元。本研究结果显示,正常 SD 大鼠 DRG 神经元存在 3 种兴奋性类型,兴奋性高的 1 型细胞其直径和膜电容明显小于兴奋性低的 3 型细胞;坐骨神经选择性损伤后,大鼠 DRG 神经元的兴奋性类型发生了改变,1 型和 2 型细胞比例增大,3 型细胞比例减少,表明神经病理性疼痛状态下,兴奋性低的 3 型细胞向兴奋性高的 1 型和 2 型细胞转化。

研究报道,不同大小的 DRG 神经元,其功能也存在不同。这种功能上的差异,可能是由神经元的化学物质、解剖、电生理特性和神经元对疼痛信息处理模式的差异共同造成的^[5-6]。例如,按照与 IB4 结合的不同特点,小直径的 DRG 被分为 IB4 阳性的肽能神经元和 IB4 阴性的非肽能神经元,而大直径 DRG 的 NF200 表达为阳性^[17-18]。有研究者还通过多种单细胞技术,将 DRG 神经元分为 10 种类型和 14 种亚型^[19]。研究表明,在 DRG 慢性压迫模型引起的 NP 状态下,大直径的 DRG 的兴奋性分型发生明显的变化,并且该变化与 DRG 中超极化激活的阳离子电流的大小变化有关^[7]。KANG 等^[20]发现,SN1 大鼠上中等直径 DRG 神经元 CaV3.2 T 型钙通道的改变,可能是神经病理性疼痛的产生机制。JIANG 等^[21]发现,在大鼠小直径的 DRG 神经元上,IgG 免疫复合物(IgG-IC)能激活 I 型 Fc- γ 受体介导疼痛的产生,大中直径的 DRG 神经元不存在该现象。本研究表明,大鼠 DRG 神经元的兴奋性分型与其直径大小存在关系。正常状态下,大直径的 DRG 神经元主要是兴奋性低的 3 型细胞;而中、小直径神经元主要是兴奋性较高的 1 型和 2 型细胞。坐骨神经选择性损伤后,大直径的 DRG 神经元的 3 型细胞构成比仍较中细胞高,但较小细胞之间的差异无统计学意义。

综上所述,在神经病理性疼痛状态下,DRG 神经元兴奋性分型发生明显改变,兴奋性较高的 1 型和 2

型细胞构成比增高,而兴奋性较低的 3 型细胞构成比降低,这可能是神经病理性疼痛状态下产生痛觉过敏的机制之一。此外,大鼠 DRG 神经元的直径大小与其兴奋性分型间存在关系,中小细胞的兴奋性较大细胞兴奋性高,表明中小细胞在神经病理性疼痛的产生过程中发挥更为重要的作用。但是在神经病理性疼痛状态下,DRG 神经元兴奋性分型改变的机制,以及不同直径大小的 DRG 神经元兴奋性类型差异的机制仍有待探索。

参 考 文 献:

- [1] HAANPAA M, ATTAL N, BACKONJA M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment[J]. *Pain*, 2011, 152(1): 14-27.
- [2] DECOSTERD I, WOOLF C J. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain[J]. *Pain*, 2000, 87(2): 149-158.
- [3] MA B J, LIU X M, HUANG X H, et al. Translocator protein agonist Ro5-4864 alleviates neuropathic pain and promotes remyelination in the sciatic nerve[J]. *Molecular Pain*, 2018, 10.1177/1744806917748019.
- [4] DING C P, GUO Y J, LI H N, et al. Red nucleus interleukin-6 participates in the maintenance of neuropathic pain through JAK/STAT3 and ERK signaling pathways[J]. *Experimental Neurology*, 2018(300): 212-221.
- [5] FANG X, DJOUHRI L, MCMULLAN S, et al. Intense isolectin-B4 binding in rat dorsal root ganglion neurons distinguishes C-fiber nociceptors with broad action potentials and high Nav1.9 expression[J]. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26(27): 7281-7292.
- [6] ZHANG J, CAVANAUGH D J, NEMENOV M I, et al. The modality-specific contribution of peptidergic and non-peptidergic nociceptors is manifest at the level of dorsal horn nociresponsive neurons[J]. *Journal of Physiology*, 2013, 591(4): 1097-1110.
- [7] XIE R G, CHU W G, HU S J, et al. Characterization of different types of excitability in large somatosensory neurons and its plastic changes in pathological pain states[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 10.3390/ijms 19010161.
- [8] RICHNER M, BJERRUM O J, NYKJAER A, et al. The spared nerve injury (SNI) model of induced mechanical allodynia in mice[J]. *Journal of Visualized Experiments*, 2011(54): 57-66.
- [9] 张萌,陈沁怡,谭朝阳,等. PAR2 和 TMEM16A 在神经病理性疼痛模型大鼠背根神经节上的表达及意义[J]. *实用医学杂志*, 2017(22): 3702-3706.
- [10] 韩媛媛,黄征,王艳萍,等. 氯离子转运体在神经病理性疼痛大鼠背根神经节上表达的研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(8): 583-590.
- [11] NORCINI M, SIDERIS A, HERNANDEZ L A M, et al. An approach to identify microRNAs involved in neuropathic pain following a peripheral nerve injury[J]. *Frontiers in Neuroscience*,

- 2014, 8(8): 266.
- [12] WANG L J, WANG Y, CHEN M J, et al. Effects of niflumic acid on γ -aminobutyric acid-induced currents in isolated dorsal root ganglion neurons of neuropathic pain rats[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2017, 14(2): 1373-1380.
- [13] YANG Y, SI J Q, FAN C, et al. Effects of ropivacaine on GABA-activated currents in isolated dorsal root ganglion neurons in rats[J]. *Chinese Journal of Applied Physiology*, 2013, 29(3): 263-266.
- [14] 芦碧含, 张文雯, 李丽, 等. 炎症痛模型大鼠背根神经节神经元动作电位改变 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(9): 658-661.
- [15] TREEDE R D, JENSEN T S, CAMPBELL J N, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes[J]. *Neurology*, 2009, 72(14): 1282-1283.
- [16] HODGKIN A L. The local electric changes associated with repetitive action in a non-medullated axon[J]. *The Journal of Physiology*, 1948, 107(2): 165-181.
- [17] LI L, RUTLIN M, ABRAIRA V, et al. The functional organization of cutaneous low-threshold mechanosensory neurons[J]. *Cell*, 2011, 147(7): 1615-1627.
- [18] MEYER R A, RINGKAMP M, CAMPBELL J N, et al. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception[M]. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, 2006, DOI: 10.1016/BO-443-07287-6/50006-0.
- [19] LI C L, LI K C, WU D, et al. Somatosensory neuron types identified by high-coverage single-cell RNA-sequencing and functional heterogeneity[J]. *Cell Research*, 2016, 26(1): 83.
- [20] KANG X J, CHI Y N, CHEN W, et al. Increased expression of CaV3.2 T-type calcium channels in damaged DRG neurons contributes to neuropathic pain in rats with spared nerve injury[J]. *Molecular Pain*, 2018, 10.1177/1744806918765808.
- [21] JIANG H, SHEN X, CHEN Z, et al. Nociceptive neuronal Fc-gamma receptor I is involved in IgG immune complex induced pain in the rat[J]. *Brain Behavior & Immunity*, 2017, 62(351): 351-361.

(张西倩 编辑)