

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.13.005

文章编号: 1005-8982 (2026) 13-0026-06

实验研究·论著

N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂对甲醛诱导的炎症性疼痛中内质网应激的调控作用研究*

丁翌¹, 王璟², 杨硕³, 周帆²

(1. 中南大学, 湖南 长沙 410083; 2. 中南大学湘雅二医院 麻醉科, 湖南 长沙 410011;
3. 湖南省肿瘤医院 骨肿瘤科, 湖南 长沙 410001)

摘要: **目的** 探讨鞘内预注射N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂地佐环平(MK801)对甲醛诱导的炎症性疼痛中内质网应激反应的影响。**方法** 大鼠被随机分为对照组、甲醛组、甲醛+溶剂组、甲醛+MK801组。通过记录大鼠舔咬行为时间评估其疼痛行为。甲醛+MK801组在甲醛注射前30 min鞘内注射10 μ L(0.1 μ g/ μ L)MK801。采用Western blotting检测同侧脊髓腰膨大部位内质网应激相关蛋白免疫球蛋白重链结合蛋白(BIP)和活化转录因子6(ATF6)的表达。采用免疫组织化学法检测BIP和ATF6在脊髓同侧背角区域的表达及分布。**结果** 行为学结果显示:与甲醛组、甲醛+溶剂组相比,甲醛+MK801组第一相和第二相伤害性行为显著减少($P < 0.05$)。Western blotting检测结果显示,与对照组相比,甲醛组和甲醛+溶剂组注射同侧脊髓腰膨大部位BIP和ATF6的表达升高($P < 0.05$);而甲醛+MK801组上述蛋白的相对表达量较甲醛组及甲醛+溶剂组均降低($P < 0.05$)。免疫组织化学染色结果显示,与对照组相比,甲醛组和甲醛+溶剂组注射同侧脊髓腰膨大背角BIP和ATF6免疫染色密度显著增加($P < 0.05$);而甲醛+MK801组上述蛋白的免疫染色密度较甲醛组及甲醛+溶剂组均降低($P < 0.05$)。**结论** 鞘内注射NMDA受体拮抗剂MK801可显著减弱甲醛诱导的炎症性疼痛中内质网应激反应。

关键词: 内质网应激反应; 中枢敏化; N-甲基-D-天冬氨酸受体; MK801

中图分类号: R441.1

文献标识码: A

A preliminary investigation into the effect of the NMDA receptor inhibitor MK801 on endoplasmic reticulum stress in formalin-induced pain*

Ding Yi¹, Wang Jing², Yang Shuo³, Zhou Fan²

(1. Central South University, Changsha, Hunan 410083, China; 2. Department of Anesthesiology, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China;
3. Department of Bone Tumors, Hunan Provincial Tumor Hospital, Changsha, Hunan 410001, China)

Abstract: Objective To investigate N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor plays a critical role in the central sensitization of inflammatory pain, and endoplasmic reticulum (ER) stress is prominently involved in formalin-induced inflammatory pain. However, further research is needed to elucidate the relationship between NMDA receptor and ER stress in the context of inflammatory pain. In the present study, we investigated whether the ER stress response contributes to the attenuation of central sensitization following intrathecal pretreatment with the

收稿日期: 2026-02-23

* 基金项目: 湖南省自然科学基金(2025JJ80149)

[通信作者] 周帆, E-mail: zhoulfan_2005@csu.edu.cn

NMDA receptor antagonist MK801 in a formalin-induced inflammatory pain model. **Methods** Rats were randomly assigned to control, formalin, formalin + vehicle, and formalin + MK801 groups. Nociceptive behavior was assessed by recording licking and biting responses. The formalin + MK801 group received an intrathecal injection of 10 μL (0.1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$) MK801 30 minutes before formalin administration. The expression levels of ER stress markers immunoglobulin-binding protein (BIP) and activating transcription factor-6 (ATF6), in the lumbar enlargement of the spinal cord were analyzed by Western blotting. Immunohistochemistry was performed to examine the distribution of BIP and ATF6 in the ipsilateral dorsal horn of the spinal cord. **Results** Behavioral results: Compared with the formalin group and the formalin + vehicle group, the formalin+MK801 group significantly reduced nociceptive behaviors in both phase 1 and phase 2 ($P < 0.05$). Western blotting: Compared with the control group, the expression levels of BIP and ATF6 in the ipsilateral lumbar enlargement of the spinal cord were significantly increased in the formalin group and the formalin + vehicle group ($P < 0.05$). Compared with the formalin group and the formalin + vehicle group, the expression levels of BIP and ATF6 in the ipsilateral lumbar enlargement of the spinal cord were significantly decreased in the formalin+MK801 group ($P < 0.05$). Immunohistochemistry: Compared with the control group, the immunostaining density of BIP and ATF6 in the dorsal horn of the ipsilateral lumbar enlargement were significantly increased in the formalin group and the formalin+vehicle group ($P < 0.05$). Compared with the formalin group and the formalin + vehicle group, the immunostaining density of BIP and ATF6 in the dorsal horn of the ipsilateral lumbar enlargement were significantly decreased in the formalin + MK801 group ($P < 0.05$). **Conclusion** These findings suggest that the NMDA receptor antagonist MK801 attenuates the ER stress response in formalin-induced inflammatory pain.

Keywords: endoplasmic reticulum stress; central sensitization; N-methyl-D-aspartate receptor; MK801

内质网中异常折叠蛋白的积累会引发内质网应激^[1],进而激活一种被称为未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)的适应性应答机制。UPR由3种关键跨膜信号蛋白——肌醇需求酶-1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase RNA-like ER kinase, PERK)及活化转录因子-6(activating transcription factor-6, ATF6)与内质网分子伴侣免疫球蛋白重链结合蛋白(binding immunoglobulin protein, BIP)共同启动并调控^[2]。当内质网功能处于平衡状态时,BIP与ATF6、PERK、IRE1等转录因子结合,使3种转录因子始终保持非激活状态^[3];当内质网功能受损时,大量未折叠或者错误折叠蛋白在内质网腔内聚集,BIP与ATF6、PERK、IRE1等内质网跨膜蛋白解离并激活内质网应激反应^[4]。甲醛诱导的疼痛是一种经典且广泛应用的炎症性疼痛模型,其包含两种不同的伤害性感受状态:急性伤害性感受(第一时相)和后续的疼痛敏化状态(第二时相)^[5]。第一时相主要由甲醛诱发的外周伤害性刺激引发^[6];第二时相则反映脊髓背角的中枢敏化,表现为初级传入纤维在极低强度持续刺激下即触发响应^[7]。既往研究证实,N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体在甲醛疼痛模型的中枢敏化过程中起关键作用^[8],鞘内预注射

NMDA受体拮抗剂地佐环平(MK801)可同时抑制甲醛诱导的第一、第二时相疼痛行为^[9]。有研究表明,内质网应激反应深度参与甲醛炎症性疼痛的第二时相,使用内质网应激反应拮抗剂可减轻甲醛试验中第二时相的中枢敏化反应^[10]。SEO等^[11]报道,NMDA受体拮抗剂氯胺酮在抑制NMDA受体活性的同时下调ATF6的表达,起到缓解神经病理性疼痛的作用。然而在甲醛诱导炎症性疼痛模型中,NMDA受体与内质网应激反应之间的关联尚未明确。本研究提出假说:MK801可能通过影响内质网应激反应来调控甲醛诱导的疼痛过程。为此,本文探讨了MK801对炎症性疼痛大鼠模型内质网应激反应的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物

20只雄性Sprague Dawley大鼠(体重200~250 g)购自中国长沙斯莱克景达实验动物有限公司。实验动物生产许可证号:SCXK(湘)2024-0009,实验动物使用许可证号:SYXK(湘)2022-2012。大鼠饲养于12 h光照-黑暗循环环境(7:00开灯,19:00关灯),室温恒定25℃,自由获取食物与水。本实验经中南大学动物保护与使用委员会批准(20250010),并

遵循国际疼痛研究协会动物实验指南。

1.2 主要试剂

地佐环平(MK801, 货号: M107)购自美国Sigma-Aldrich公司, BIP、ATF6、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)一抗(货号分别为66574、66563、60004)购自武汉三鹰生物技术有限公司, 辣根过氧化物酶标记的山羊抗鼠二抗(货号: A0350)购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.3 实验分组及甲醛试验

按照随机数字表法将大鼠分为对照组、甲醛组、甲醛+溶剂组及甲醛+MK801组, 每组5只。所有大鼠单独置于有机玻璃箱中适应30 min后, 甲醛组、甲醛+溶剂组及甲醛+MK801组大鼠左后肢足底皮下注射5%甲醛溶液50 μ L, 对照组注射等量0.9%氯化钠注射液。甲醛注射前30 min, 甲醛+MK801组鞘内注射10 μ L MK801(溶于0.9%氯化钠溶液, 浓度0.1 μ g/ μ L), 甲醛+溶剂组注射等量0.9%氯化钠溶液, 均采用手动齿轮驱动注射泵给药; 甲醛组与对照组仅行足底注射, 不做鞘内注射。甲醛注射后1 h, 腹腔注射舒泰50麻醉剂(25 mg/mL)后断头处死大鼠, 迅速取出完整脊髓用于组织学及生化检测。

1.4 行为学评估

甲醛注射后, 大鼠出现典型的伤害性行为, 主要表现为快速、短暂地舔咬注射侧足爪。该疼痛行为分为两个时相: 第一时相(注射后0~10 min)和第二时相(注射后>10~60 min)。参照ABBOTT等^[12]的评分标准, 注射后每5 min记录1次舔咬行为, 持续1 h, 分别记录第一、二时相的累计疼痛评分。

1.5 Western blotting检测BIP、ATF6蛋白的表达

腹腔注射舒泰50麻醉剂(25 mg/mL)麻醉大鼠后, 取L₄~L₆节段脊髓腰膨大组织。提取各组组织总蛋白并变性, 经SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳后, 将分离蛋白转移至0.45 μ m聚偏二氟乙烯膜。将膜与一抗(GAPDH、BIP、ATF6, 稀释比例分别为1:2 000、1:2 000及1:300)在4 $^{\circ}$ C下孵育过夜。TBST洗涤后, 与HRP标记的山羊抗小鼠及兔二抗(1:5 000)室温孵育2 h。以GAPDH为内参, ECL显色后使用BandScan 4.0系统(加拿大Glyko公司)分析蛋白条带。

1.6 免疫组织化学分析

甲醛注射1 h后, 腹腔注射舒泰50麻醉剂(25 mg/mL)麻醉大鼠。经心脏灌注肝素化生理盐水及4%多聚甲醛。固定后取腰骶膨大(L₄~L₆)脊髓组织, 4 $^{\circ}$ C、4%多聚甲醛过夜固定, 石蜡包埋。将组织切成4 μ m横断面切片, 经3%过氧化氢溶液封闭内源性过氧化物酶30 min。分别加入1:100稀释的免疫重链结合蛋白一抗与1:20稀释的ATF6一抗, 4 $^{\circ}$ C孵育过夜。随后与山羊抗鼠免疫球蛋白二抗(上海碧云天生物技术有限公司, 货号: A0350)孵育, DAB显色(北京中杉金桥生物技术有限公司, 货号: ZLI-9017)观察。使用IPP 6.0软件对免疫组织化学照片进行光密度分析, 每只大鼠随机选取3张切片, 于左侧脊髓背角浅层部位行400倍照片做光密度分析, 将积分光密度除以面积, 计算得到平均光密度, 并用Image-Pro Plus 6.0软件进行分析。

1.7 统计学方法

数据分析采用GraphPad Prism 6.0统计软件。计量资料以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析或重复测量设计的方差分析, 进一步两两比较用LSD-*t*检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MK801对甲醛诱导的第一、二相疼痛的影响

甲醛组、甲醛+溶剂组及甲醛+MK801组在足底注射甲醛后不同时间段的舔咬行为比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间段的舔咬行为有差异($F=387.200$, $P=0.000$); ②甲醛组、甲醛+溶剂组及甲醛+MK801组的舔咬行为有差异($F=22.410$, $P=0.000$), 甲醛+MK801组在0~5 min, >10~15 min, >15~20 min, >20~25 min, >25~30 min, >30~35 min, >35~40 min时间段的舔咬行为时间较甲醛组、甲醛+溶剂组缩短($P<0.05$); ③甲醛组、甲醛+溶剂组及甲醛+MK801组的舔咬行为变化趋势有差异($F=3.250$, $P=0.000$)。见表1。

各组分别在第一相及第二相舔咬行为时间比较, 经单因素方差分析, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 与甲醛组及甲醛+溶剂组相比, 甲醛+MK801组动物第一相舔咬行为时间缩短($P<0.05$), 与甲

表 1 各组不同时间段舔咬行为时间比较 (n=5, min, $\bar{x} \pm s$)

组别	0 ~ 5 min	>5 ~ 10 min	>10 ~ 15 min	>15 ~ 20 min	>20 ~ 25 min	>25 ~ 30 min
甲醛组	135.80 ± 24.48	14.60 ± 11.06	77.00 ± 10.91	107.00 ± 10.93	103.00 ± 13.77	151.80 ± 15.83
甲醛+溶剂组	134.00 ± 20.76	2.60 ± 5.27	82.00 ± 11.09	95.20 ± 9.18	102.20 ± 10.71	143.40 ± 12.62
甲醛+MK801 组	98.40 ± 9.81	3.80 ± 3.19	60.4 ± 6.27	76.00 ± 10.73	86.40 ± 9.21	112.80 ± 21.83

组别	>30 ~ 35 min	>35 ~ 40 min	>40 ~ 45 min	>45 ~ 50 min	>50 ~ 55 min	>55 ~ 60 min
甲醛组	97.40 ± 9.07	87.00 ± 11.77	21.40 ± 10.01	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
甲醛+溶剂组	93.80 ± 9.09	85.00 ± 8.83	13.20 ± 12.22	0.60 ± 1.34	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
甲醛+MK801 组	72.40 ± 13.79	62.00 ± 18.56	10.00 ± 6.52	0.60 ± 1.34	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

醛组及甲醛+溶剂组相比, 甲醛+MK801 组动物第二相舔咬行为时间缩短。见表 2。

表 2 各组第一、二相舔咬行为时间比较 (n=5, min, $\bar{x} \pm s$)

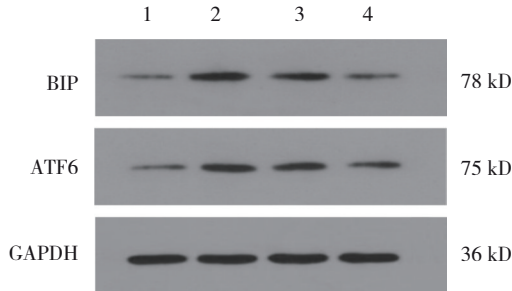
组别	第一相	第二相
甲醛组	150.40 ± 30.37	644.60 ± 46.89
甲醛+溶剂组	136.60 ± 21.70	615.40 ± 45.90
甲醛+MK801 组	100.40 ± 8.20	480.6 ± 44.81
F 值	6.849	18.170
P 值	0.010	0.000

2.2 鞘内注射 MK801 对同侧脊髓腰膨大内质网应激反应的影响

Western blotting 检测结果显示: 对照组、甲醛组、甲醛+溶剂组及甲醛+MK801 组的内质网应激反应分子伴侣 BIP 及信号转导蛋白 ATF6 相对表达量比较, 经单因素方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。甲醛组、甲醛+溶剂组 BIP、ATF6 蛋白相对表达量较对照组均升高 ($P < 0.05$), 但两组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 甲醛+MK801 组 BIP、ATF6 蛋白相对表达量较甲醛组、甲醛+溶剂组均降低 ($P < 0.05$)。见表 3 和图 1。

表 3 各组 BIP、ATF6 蛋白相对表达量比较 (n=5, $\bar{x} \pm s$)

组别	BIP	ATF6
对照组	0.206 ± 0.033	0.312 ± 0.101
甲醛组	0.608 ± 0.065	0.623 ± 0.078
甲醛+溶剂组	0.561 ± 0.038	0.615 ± 0.106
甲醛+MK801 组	0.405 ± 0.094	0.448 ± 0.071
F 值	42.080	13.610
P 值	0.000	0.000



1: 对照组; 2: 甲醛组; 3: 甲醛+溶剂组; 4: 甲醛+MK801 组。

图 1 各组大鼠同侧脊髓腰膨大内质网应激相关蛋白表达

2.3 MK801 预处理对脊髓背角内 BIP 与 ATF6 的影响

免疫组织化学法结果显示: 对照组、甲醛组、甲醛+溶剂组、甲醛+MK801 组平均光密度比较, 经单因素方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组脊髓背角仅见少量 BIP 及 ATF6 的免疫染色, 甲醛组、甲醛+溶剂组 BIP 及 ATF6 在脊髓背角免疫染色的平均光密度较对照组升高 ($P < 0.05$), 但两组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与甲醛组、甲醛+溶剂组相比, 甲醛+MK801 组 BIP 及 ATF6 在脊髓背角免疫染色的平均光密度均降低 ($P < 0.05$)。见表 4 和图 2。

表 4 各组大鼠脊髓背角 BIP、ATF6 平均光密度比较 (n=5, $\bar{x} \pm s$)

组别	BIP	ATF6
对照组	0.047 ± 0.011	0.027 ± 0.005
甲醛组	0.107 ± 0.027	0.065 ± 0.010
甲醛+溶剂组	0.122 ± 0.024	0.063 ± 0.014
甲醛+MK801 组	0.070 ± 0.010	0.043 ± 0.006
F 值	15.030	17.200
P 值	0.000	0.000

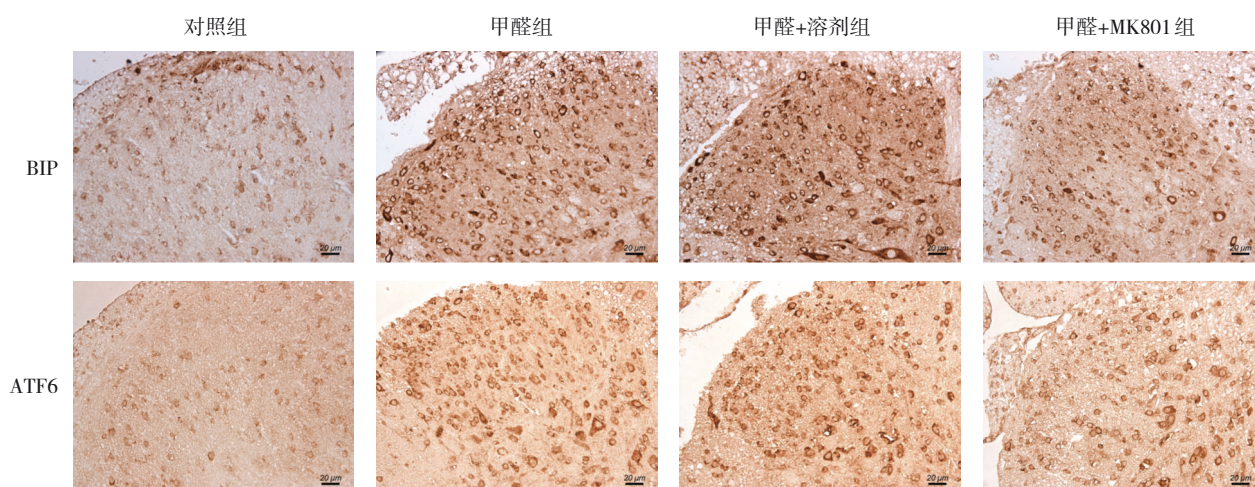


图2 MK801下调甲醛注射1 h后各组脊髓腰膨大背角BIP与ATF6表达 (×400)

3 讨论

为探究NMDA受体在甲醛诱导的炎症性疼痛中对内质网应激的调控作用,本研究在大鼠鞘内预注射NMDA受体拮抗剂MK801后进行甲醛实验。结果显示,MK801预处理可显著减轻甲醛诱导的伤害性疼痛(第一、二时相)。此外,MK801显著下调了同侧脊髓腰膨大背角BIP及ATF6的表达水平。

内质网应激反应与神经病理性疼痛和炎症性疼痛相关,可能是人类疾病的重要机制之一^[13]。INCEOGLU等^[14]报道内质网应激反应是周围神经病变发生的重要因素。另有研究表明,脊髓神经结扎大鼠的脊髓背角神经元中内质网应激反应标志物过度表达^[15]。YANG等^[16]发现,完全弗氏佐剂处理大鼠的三叉神经节中BIP和p-eIF2 α 水平显著上调。笔者前期研究证实,大鼠足底注射甲醛会升高脊髓内质网应激标志物水平,而化学伴侣分子4-苯基丁酸能缓解该升高现象并改善疼痛行为^[10]。

既往研究揭示了MK801通过影响中枢敏化发挥作用^[9,17],但其机制探讨多局限于NMDA受体本身,未深入探究其对内质网应激等其他通路的影响。本研究进一步分析了甲醛诱导炎症性疼痛中MK801对内质网应激反应的影响。ZHOU等^[10]发现,鞘内预注射1 μ g MK801可同时抑制甲醛诱导的大鼠第一及第二相疼痛行为。基于此剂量,本研究选择鞘内注射10 μ L MK801(浓度为0.1 μ g/ μ L,总剂量亦为1 μ g)。与前人研究一致,本实验观察到低剂量鞘内注射MK801可阻断两个阶段的疼痛反应。此外,NMDA受体与内质网应激反应还参与

其他神经系统疾病。GU等^[18]通过体外实验发现,MK801能缓解(RS)-2-氯-5-羟基苯甘氨酸诱导的内质网应激反应和DNA损伤。MODI等^[19]报道,NMDA受体部分拮抗剂在全脑缺血模型中可降低脑梗死面积和内质网应激标志物水平。动物实验表明,使用MK801抑制NMDA受体后,谷氨酸介导的BIP上调现象被逆转^[20]。DONG等^[21]发现,脑室注射NMDA拮抗剂MK801后,大鼠海马神经元中BIP表达显著降低。SEO等^[11]证实,NMDA受体拮抗剂氯胺酮通过下调ATF6减轻神经病理性疼痛症状。与上述研究相似,本次实验通过NMDA受体拮抗剂干预检测到BIP和ATF6表达水平的变化。研究结果表明,甲醛实验前鞘内预注射MK801可降低脊髓腰膨大区BIP和ATF6水平。由此可见,NMDA受体拮抗剂缓解甲醛诱导疼痛的机制与抑制内质网应激反应相关,尽管具体通路仍有待阐明。

综上所述,中枢敏化在炎症性疼痛和神经病理性疼痛中发挥重要作用,其分子机制是后续研究的重点方向。本研究表明,NMDA受体拮抗剂MK801缓解甲醛诱导炎症性疼痛中的内质网应激反应,提示内质网应激反应可能是疼痛性疾病中中枢敏化的重要治疗靶点。未来需进一步探讨内质网应激、NMDA受体与中枢敏化三者之间的相互作用机制。

参考文献:

- [1] 朱凡茂,牛烁,黄继尚,等. 内质网应激信号通路在骨质疏松症中的研究进展[J]. 赣南医科大学学报, 2025, 45(8): 795-800.
- [2] di CONZA G, HO P C. ER stress responses: an emerging

- modulator for innate immunity[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 695.
- [3] CHEN X Y, SHI C R, HE M H, et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 352.
- [4] NAGAR P, SHARMA P, DHAPOLA R, et al. Endoplasmic reticulum stress in Alzheimer's disease: molecular mechanisms and therapeutic prospects[J]. *Life Sci*, 2023, 330: 121983.
- [5] ALREJA M, MUTALIK P, NAYAR U, et al. The formalin test: a tonic pain model in the primate[J]. *Pain*, 1984, 20(1): 97-105.
- [6] ROJAS-AGUILAR F A, BRIONES-ARANDA A, JARAMILLO-MORALES O A, et al. The additive antinociceptive effect of resveratrol and ketorolac in the formalin test in mice[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(8): 1078.
- [7] YOON M H, BAE H B, CHOI J I, et al. Evaluation of interaction between intrathecal adenosine and Mk801 or NBQX in a rat formalin pain model[J]. *Pharmacology*, 2005, 75(3): 157-164.
- [8] ZIÓLKOWSKA B, HÖLLT V. The NMDA receptor antagonist MK-801 markedly reduces the induction of *c-fos* gene by haloperidol in the mouse striatum[J]. *Neurosci Lett*, 1993, 156(1/2): 39-42.
- [9] YAMAMOTO T, YAKSH T L. Comparison of the antinociceptive effects of pre- and posttreatment with intrathecal morphine and Mk801, an NMDA antagonist, on the formalin test in the rat[J]. *Anesthesiology*, 1992, 77(4): 757-763.
- [10] ZHOU F, ZHANG W, ZHOU J M, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in formalin-induced pain is attenuated by 4-phenylbutyric acid[J]. *J Pain Res*, 2017, 10: 653-662.
- [11] SEO E H, PIAO L Y, CHO E H, et al. The effect of ketamine on endoplasmic reticulum stress in rats with neuropathic pain[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5336.
- [12] ABBOTT F V, FRANKLIN K B, WESTBROOK R F. The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats[J]. *Pain*, 1995, 60(1): 91-102.
- [13] KAWANAKA R, JIN H, AOE T. Unraveling the connection: pain and endoplasmic reticulum stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4995.
- [14] INCEOGLU B, BETTAIEB A, TRINDADE da SILVA C A, et al. Endoplasmic reticulum stress in the peripheral nervous system is a significant driver of neuropathic pain[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(29): 9082-9087.
- [15] ZHANG E J, YI M H, SHIN N, et al. Endoplasmic reticulum stress impairment in the spinal dorsal horn of a neuropathic pain model[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11555.
- [16] YANG E S, BAE J Y, KIM T H, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress response in orofacial inflammatory pain[J]. *Exp Neurobiol*, 2014, 23(4): 372-380.
- [17] DICKENSON A H, SULLIVAN A F. Differential effects of excitatory amino acid antagonists on dorsal horn nociceptive neurones in the rat[J]. *Brain Res*, 1990, 506(1): 31-39.
- [18] GU L, LUO W Y, XIA N, et al. Upregulated mGluR5 induces ER stress and DNA damage by regulating the NMDA receptor subunit NR2B[J]. *J Biochem*, 2022, 171(3): 349-359.
- [19] MODI J P, SHEN W, MENZIE-SUDERAM J, et al. The role of NMDA receptor partial antagonist, carbamathione, as a therapeutic agent for transient global ischemia[J]. *Biomedicine*, 2023, 11(7): 1885.
- [20] OH J H, KIM E Y, NAM T J. Phycoerythrin-derived tryptic peptide of a red alga *pyropia yezoensis* attenuates glutamate-induced ER stress and neuronal senescence in primary rat hippocampal neurons[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(8): e1700469.
- [21] DONG Y L, KALUEFF A V, SONG C. N-methyl-d-aspartate receptor-mediated calcium overload and endoplasmic reticulum stress are involved in interleukin-1 β -induced neuronal apoptosis in rat hippocampus[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 307: 7-13.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 丁翌, 王璟, 杨硕, 等. N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂对甲醛诱导的炎症性疼痛中内质网应激的调控作用研究[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(13): 26-31.

Cite this article as: DING Y, WANG J, YANG S, et al. A preliminary investigation into the effect of the NMDA receptor inhibitor MK801 on endoplasmic reticulum stress in formalin-induced pain[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(13): 26-31.