

糖皮质激素受体激动剂对神经病理性疼痛大鼠痛敏感反应的干预作用及其机制*

苟小红¹, 贺学农^{2△}, 蒋世双¹, 陶武¹, 何朝辉³

(1. 重庆医科大学附属永川医院重症医学科, 重庆 402160; 2. 重庆医科大学附属永川医院神经外科, 重庆 402160;
3. 重庆医科大学附属第一医院神经外科, 重庆 400010)

【摘要】 目的: 探讨糖皮质激素受体激动剂调控核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)/白细胞介素1 β (IL-1 β)通路对神经病理性疼痛(NPP)大鼠痛敏感反应的影响机制。**方法:** 40只SD大鼠分为对照组、模型组、NLRP3抑制剂组、治疗组,每组10只,应用坐骨神经慢性压迫性损伤法诱导NPP大鼠模型,模型组按照上述方法造模,NLRP3抑制剂组按照上述方法造模后给予NLRP3抑制剂(MCC950)干预,治疗组按照上述方法造模后给予糖皮质激素受体激动剂(地塞米松)干预,对照组给予等量生理盐水。干预28d之后,比较各组机械痛阈、热痛阈、脊髓背角形态学变化、疼痛因子[前列腺素E2(PGE2)、P物质(SP)、5-羟色胺(5-HT)]、炎症因子[白细胞介素8(IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)]、NLRP3/IL-1 β 通路蛋白表达量变化。**结果:** 六胺银染色结果显示,模型组神经原纤维变粗并缠结,可见颗粒空泡变性,内含嗜银颗粒,提示神经元坏死,与模型组比较,NLRP3抑制剂组和治疗组大鼠的神经原纤维缠结变少,颗粒空泡变性变少。TUNNEL染色结果提示,模型组大鼠神经元凋亡率较对照组显著增多($P<0.05$),NLRP3抑制剂组和治疗组神经元凋亡率较模型组显著减少($P<0.05$)。与对照组比较,模型组造模3、7、14、28d的机械痛阈及热痛阈值显著降低($P<0.05$)。模型组SP、PGE2、5-HT、IL-6、IL-8、TNF- α 及NLRP3、IL-1 β 蛋白表达量较对照组显著升高($P<0.05$)。与模型组比较,NLRP3抑制剂组和地塞米松治疗组3、7、14、28d的机械痛阈及热痛阈值显著升高($P<0.05$)。NLRP3抑制剂组和地塞米松治疗组SP、PGE2、5-HT、IL-6、IL-8、TNF- α 及NLRP3、IL-1 β 蛋白表达量较模型组显著降低($P<0.05$)。NLRP3抑制剂组和治疗组在上述指标之间的差异不具有统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 糖皮质激素受体激动剂可能通过下调NLRP3/IL-1 β 通路减轻神经病理性疼痛大鼠痛敏感反应,这可能是临床上糖皮质激素治疗NPP的分子学机制。

【关键词】 糖皮质激素受体激动剂; NLRP3/IL-1 β 通路; 神经病理性疼痛; 大鼠; 痛敏反应

【中图分类号】 R741

【文献标识码】 A

【文章编号】 1000-6834(2024)01-086-006

【DOI】 10.12047/j.cjap.6270.2022.088

Effects of glucocorticoid receptor agonists on hyperalgesia of rats with neuropathic pain and its mechanisms

GOU Xiao-hong¹, HE Xue-nong^{2△}, JIANG Shi-shuang¹, TAO Wu¹, HE Chao-hui³

(1. Department of Critical Care Medicine, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 402160; 2. Department of Neurosurgery, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 402160; 3. Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

【ABSTRACT】 Objective: To investigate the effects of glucocorticoid receptor agonists on hyperalgesia in rats with neuropathic pain (NPP) by regulating nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3)/interleukin-1 β (IL-1 β) pathway and its mechanisms. **Methods:** Forty SD rats were divided into control group, NPP model group, NPP treated with NLRP3 inhibitor group and dexamethasone treatment group with 10 rats in each group. The NPP rat model was induced by vincristine. The model group was established according to the above method, the NLRP3 inhibitor group was treated with NLRP3 inhibitor (MCC950) after the NPP model was established, and the treatment group was treated with glucocorticoid receptor agonist (dexamethasone) after the model was established according to the design. The rats of the control group were given the same amount of normal saline. After 7 days of intervention, the mechanical pain threshold, thermal pain threshold, morphological changes of spinal dorsal horn, pain factors (prostaglandin E2 (PGE2), substance P (SP), 5-hydroxytryptamine (5-HT)), inflammatory factors (interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6)), and NLRP3/IL-1 β protein expressions were determined and compared among the four groups. **Results:** Compared with the model group, the pathological changes of spinal dorsal horn neurons in NLRP3 inhibitor group and treatment group were alleviated significantly, the arrangement of neurons was tended to be close, the number of neurons was gradually returned to normal, and the pyknosis of neurons was decreased. Compared with the control group, the mechanical pain threshold and thermal pain threshold of the model group were decreased significantly ($P<0.05$), and the expressions of inflammatory factors, pain

factors and NLRP3, IL-1 β protein were increased significantly ($P < 0.05$); compared with the model group, the mechanical pain threshold and thermal pain threshold of the NLRP3 inhibitor group and the dexamethasone treatment group were increased significantly ($P < 0.05$), and the expressions of inflammatory factors, pain factors and NLRP3, IL-1 β protein were decreased significantly ($P < 0.05$). The difference between NLRP3 inhibitor group and treatment group was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** Glucocorticoid receptor agonists may reduce the hyperalgesia of neuropathic pain rat model by down regulating NLRP3/IL-1 β pathway, which may be the mechanism of dexamethasone on antiinflammatory of analgesia in early stage of NPP.

【KEY WORDS】 glucocorticoid receptor agonists; NLRP3/IL-1 β pathway; neuropathic pain; mice; hyperalgesia

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NPP) 为临床中常见的慢性疼痛之一,由物理性机械损伤、病毒感染、放疗或药物的神经毒性、神经递质功能障碍、缺血性神经损害等因素所致,严重干扰病人的正常社会功能和生活质量^[1]。糖皮质激素受体为一种在中枢神经系统中广泛表达的核转录因子,可通过受体功能对神经元兴奋性进行调节^[2]。既往研究发现^[3],病理性疼痛发生时,患者中枢痛觉敏化与糖皮质激素受体关系密切,糖皮质激素受体对 NPP 有一定改善作用,但以往研究存在机制不明、样本量小、观察指标不全面等缺陷和不足。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)/白细胞介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β) 通路是一条与多种疾病有着密切联系的重要通路,如炎症性疾病、慢性疼痛性疾病、神经系统疾病等,该通路能够参与神经免疫及神经炎症,为人体中枢神经系统病理学变化的关键调节剂,已被证实可参与到神经病理性疼痛过程^[4]。既往研究显示^[5,6],NLRP3/IL-1 β 通路与 NPP 的发生紧密相关,且学者在其他疾病的研究中发现糖皮质激素受体对 NLRP3/IL-1 β 通路具有一定调控作用,但其在 NPP 中是否对 NLRP3/IL-1 β 通路具有调控效应尚不清楚。因此,本研究应用坐骨神经慢性压迫性损伤法诱导 NPP 大鼠模型,采用糖皮质激素受体激动剂(地塞米松)进行治疗,并采用 NLRP3 抑制剂(MCC950)进行干预,旨在探讨糖皮质激素受体激动剂对 NPP 大鼠模型痛敏反应的作用,并分析其作用机制是否与调控 NLRP3/IL-1 β 通路有关,为 NPP 防治提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选择 SPF 级雄性且体质量在 160 ~ 200 g 的 SD

大鼠 40 只(上海南方模式生物科技股份有限公司,生产许可 SCXK(沪)2019-0002)。

1.2 分组、造模及处理

将 40 只大鼠适应性喂养一周之后将其随机分为对照组、模型组(NPP 模型组)、NLRP3 抑制剂组(NLRP3 抑制剂处理的 NPP 组)、地塞米松治疗组(地塞米松 NPP 治疗组),每组 10 只。除对照组之外的其余各组予以造模处理:对大鼠腹腔注射 2% 戊巴比妥麻醉后固定于手术操作台上,大鼠右大腿备皮消毒之后切开皮肤,将肌肉钝性分离,暴露约 10 mm 近端坐骨神经,然后环绕神经主干进行轻度结扎,逐层缝合皮肤。对照组在切开大鼠右大腿皮肤并将肌肉钝性分离后,未进行神经结扎操作,逐层缝合皮肤。造模成功之后(机械痛阈明显下降提示造模成功)^[7],治疗组给予 10 μ l 地塞米松(北京索莱宝科技有限公司,0.05 mg/ml 为药物浓度,每日 1 次,注射 28 d,腹腔注射),NLRP3 抑制剂组给予 NLRP3 抑制剂 MCC950(广州柏赛柯生物技术有限公司,10 mg/kg,每日 1 次,注射 28 d,腹腔注射);对照组和模型组腹腔注射等量生理盐水。造模失败大鼠随机补足。

1.3 痛敏反应

造模前及造模 3、7、14、28 d,用 stoelting Von Frey 纤维丝(上海玉研科学仪器有限公司)对各组大鼠机械痛阈进行测定,用 ZS-RCT-200 热测痛仪(北京众实迪创科技发展有限责任公司)测定热痛阈。

1.4 炎症和疼痛因子检测

处死各组大鼠,取大鼠 L4-5 节段脊髓组织,匀浆,4 000 r/min 离心 15 min,将上清液分离,取相应试剂盒(江西艾博因生物科技有限公司),运用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA),在 LabServ K3 TOUCH 型酶标仪(上海臻诺生物科技有限公司)上,检测疼痛因子[前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、P 物质(substance P, SP)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)]及炎症因子[白细胞介素 8 (interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素 6

*【基金项目】重庆市自然科学基金面上项目(cstc2019cyj-msxmX0239)

【收稿日期】2022-02-18 【修回日期】2022-07-26

Δ 【通讯作者】Tel: 023-85381609; E-mail: hxn0815162@163.com

(interleukin-6, IL-6)]水平。

1.5 六胺银染色法观察大鼠损伤处脊髓背角形态学变化

取大鼠 L4-5 节段脊髓组织,固定,脱水,包埋,切片,烤片,脱蜡,脱水,氧化,水洗,铁明矾溶液将其染色 10 min,水洗,60℃水浴六胺银(上海梵态生物科技有限公司)染色 30 min,切片出现烟草黄色或者黑色则停止染色,水洗,氯化金溶液调色 2 min,水洗,淡绿溶液复染 1 min,水洗,脱水,透明,封片,显微镜(上海普赫生物科技有限公司)下进行观察(每张切片 5 个视野)。

1.6 TUNNEL 染色观察脊髓背角神经元凋亡变化

取包埋好的组织予以切片操作,脱蜡、水化后漂洗,用 TUNNEL 细胞凋亡试剂盒(无锡菩禾生物医药技术有限公司)予以染色,封片。结果判定:在光学显微镜下进行观察,呈棕褐色或棕黄色为凋亡细胞。每个标本随机取 3 张切片,每张切片随机选取脊髓背角浅层 6 个不重叠视野,采用医学图像分析处理系统计数凋亡细胞和总细胞,取其平均值,计算细胞凋亡率(凋亡细胞计数/总细胞计数×100%)。

1.7 Western blot 法检测 NLRP3/IL-1 β 通路蛋白表达量变化

取脊髓组织,经 RIPA 组织/细胞裂解液(北京索莱宝科技有限公司,批号 R0020-100)裂解之后将组织总蛋白提取,借助二辛可宁酸法对蛋白浓度进行测定,SDS-PAGE 凝胶电泳分离,转膜,脱脂牛奶封闭,加入 NLRP3 一抗(稀释度 1:500,上海恒斐

生物科技有限公司,批号 K004108P)、IL-1 β 一抗(稀释度 1:300,上海泽叶生物科技有限公司,批号 ZY-563Hu22)、 β -actin 一抗(稀释度 1:500,上海雅吉生物科技有限公司,批号 YSm-33036M),4℃冰箱孵育过夜,TBST 洗膜,再将膜置于 HRP 标记的二抗(1:2000 稀释,北京百奥莱博科技有限公司,批号 F020218-ZRY)中,室温摇床孵育 2 h,TBST 洗膜,避光条件下加入 ECL 超敏发光液(北京伊塔生物科技有限公司,批号 YT8527),孵育 30 s,曝光,显影,定影,用 ImageJ 软件分析目的蛋白和内参蛋白(β -actin)条带灰度值,以二者的比值作为蛋白表达相对水平。

1.8 统计学处理

用 SPSS 20.00 软件处理本文数据,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用单因素方差分析,其中两两之间比较用 SNK-*q* 检验。

2 结果

2.1 糖皮质激素受体激动剂对痛敏反应的影响

造模前组机械痛阈及热痛阈值在各组之间差异不具有统计学意义($P>0.05$);造模 3、7、14、28 d,相较于对照组,模型组机械痛阈及热痛阈值显著降低($P<0.05$),相较于模型组,NLRP3 抑制剂组和治疗组机械痛阈及热痛阈值显著升高($P<0.05$),NLRP3 抑制剂组和治疗组机械痛阈及热痛阈值之间的差异不具有统计学意义($P>0.05$,表 1,表 2)。

Tab. 1 Mechanical pain threshold of each group($s, \bar{x}\pm s, n=10$)

Group	Before modeling	Modeling 3 days	Modeling 7 days	Modeling 14 days	Modeling 28 days
Control	41.38 \pm 2.77	43.90 \pm 2.81	42.23 \pm 2.11	44.31 \pm 2.47	44.17 \pm 3.19
Model	42.12 \pm 2.62	10.25 \pm 1.01*	9.28 \pm 1.05*	7.23 \pm 0.68*	6.76 \pm 0.52*
NLRP3 inhibitor	42.24 \pm 2.58	22.03 \pm 1.88*#	20.17 \pm 2.59*#	17.59 \pm 1.43*#	14.28 \pm 1.21*#
Treatment	41.67 \pm 2.69	21.12 \pm 1.83*#	19.86 \pm 2.43*#	17.78 \pm 1.32*#	15.63 \pm 1.18*#

* $P<0.05$ vs the control group; # $P<0.05$ vs the model group

Tab. 2 Thermal pain threshold of each group($s, \bar{x}\pm s, n=10$)

Group	Before modeling	Modeling 3 days	Modeling 7 days	Modeling 14 days	Modeling 28 days
Control	12.20 \pm 1.13	12.70 \pm 1.29	12.31 \pm 1.22	11.68 \pm 1.29	11.10 \pm 1.27
Model	11.31 \pm 1.18	3.30 \pm 0.23*	2.17 \pm 0.21*	1.31 \pm 0.24*	1.06 \pm 0.23*
NLRP3 inhibitor	12.06 \pm 1.09	6.82 \pm 0.54*#	6.06 \pm 0.32*#	5.18 \pm 0.40*#	4.54 \pm 0.46*#
Treatment	11.17 \pm 1.22	6.71 \pm 0.56*#	6.08 \pm 0.29*#	5.20 \pm 0.37*#	4.58 \pm 0.50*#

* $P<0.05$ vs the control group; # $P<0.05$ vs the model group

2.2 糖皮质激素受体激动剂对脊髓背角形态学变化的影响

六胺银染色结果显示,对照组无明显神经原纤维缠结,仅有少量空泡样改变,未见嗜银颗粒。模型组神经原纤维变粗并缠结,可见颗粒空泡变性,内

含嗜银颗粒,提示神经元坏死,同时可见银染色颗粒形态为圆形和椭圆形,且其大量聚集成簇分布。与模型组比较,NLRP3 抑制剂组和治疗组大鼠的神经原纤维缠结变少,颗粒空泡变性变少(图 1A)。

TUNNEL 染色结果提示,对照组、模型组、NL-

RP3 抑制剂组、治疗组神经元凋亡率依次为(4.03±1.12)%、(27.36±2.85)%、(12.19±1.78)%、(13.04±1.75)% ($P<0.01$)。与对照组比较,模型组大鼠神经元凋亡率显著增多($P<0.05$);与模型组比较,NLRP3 抑制剂组和治疗组神经元凋亡率显著减少($P<0.05$,图 1B)。

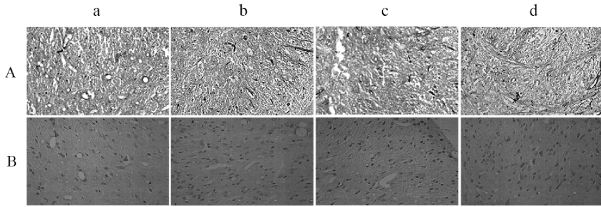


Fig. 1 Morphological changes of spinal dorsal horn in each group

A: The pathological morphology of spinal dorsal horn by hexamine silver staining($\times 400$); B: The TUNEL staining to observe the changes of neuronal apoptosis in spinal dorsal horn($\times 200$); a: Control group; b: Model group; c: NLRP3 inhibitor group; d: Treatment group

2.3 糖皮质激素受体激动剂对疼痛因子变化的影响

相较于对照组,模型组 SP、PGE2、5-HT 水平显著升高($P<0.05$);相较于模型组,NLRP3 抑制剂组和治疗组 SP、PGE2、5-HT 水平显著降低($P<0.05$);上述指标在 NLRP3 抑制剂组和治疗组之间的水平差异不具有统计学意义($P>0.05$,表 3)。

Tab. 3 Changes of SP, PGE2 and 5-HT levels in each group (pg/ml, $\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Group	SP	PGE2	5-HT
Control	475.20±69.45	19.42±5.19	10.98±3.59
Model	830.27±137.63*	45.66±15.69*	23.28±5.88*
NLRP3 inhibitor	532.17±99.36**	26.32±8.26**	16.41±4.62**
Treatment	531.10±100.12**	25.88±8.70**	15.95±4.78**

SP: Substance P; PGE2: Prostaglandin E2; 5-HT: 5-hydroxytryptamine

* $P<0.05$ vs the control group; ** $P<0.05$ vs the model group

2.4 糖皮质激素受体激动剂对炎症因子变化的影响

相较于对照组,模型组 IL-6、IL-8、TNF- α 水平显著升高($P<0.05$);相较于模型组,NLRP3 抑制剂组和治疗组 IL-6、IL-8、TNF- α 水平显著降低($P<0.05$);IL-6、IL-8、TNF- α 在 NLRP3 抑制剂组和治疗组之间的水平差异不具有统计学意义($P>0.05$,表 4)。

Tab. 4 Changes of IL-6, IL-8 and TNF- α levels in each group (pg/ml, $\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Group	IL-6	IL-8	TNF- α
Control	26.73±6.68	12.35±2.22	22.39±5.78
Model	189.21±18.77*	145.47±24.30*	206.92±29.38*
NLRP3 inhibitor	109.96±12.24**	78.37±15.42**	145.62±17.77**
Treatment	108.20±12.45**	77.15±15.95**	146.25±17.90**

IL-6: Interleukin-6; IL-8: Interleukin-8; TNF- α : Tumor necrosis factor alpha

* $P<0.05$ vs the control group; ** $P<0.05$ vs the model group

2.5 糖皮质激素受体激动剂对 NLRP3/IL-1 β 通路蛋白表达量变化的影响

相较于对照组,模型组 NLRP3、IL-1 β 蛋白表达量显著升高($P<0.05$);相较于模型组,NLRP3 抑制剂组和治疗组 NLRP3、IL-1 β 蛋白表达量显著降低($P<0.05$);治疗组 NLRP3、IL-1 β 蛋白表达量相比于 NLRP3 抑制剂组,差异不具有统计学意义($P>0.05$,表 5,图 2)。

Tab. 5 NLRP3 and IL-1 β protein expression levels in spinal cord tissue of each group ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Group	NLRP3	IL-1 β
Control	0.25±0.08	0.30±0.11
Model	2.91±1.56*	2.84±1.42*
NLRP3 inhibitor	0.83±0.46*	0.90±0.71**
Treatment	0.85±0.50**	0.93±0.68**

NLRP3: nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3; IL-1 β : Interleukin 1 β

* $P<0.05$ vs the control group; ** $P<0.05$ vs the model group

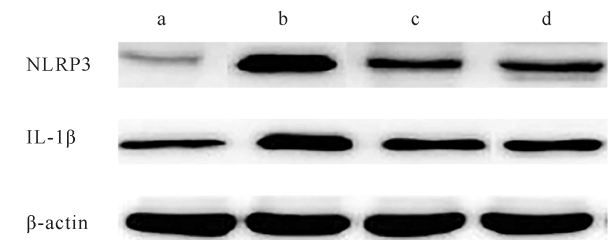


Fig. 2 NLRP3 and IL-1 β protein expressions in spinal cord tissues of each group

a: Control group; b: Model group; c: NLRP3 inhibitor group; d: Treatment group

3 讨论

本实验应用坐骨神经慢性压迫性损伤法诱导 NPP 大鼠模型,通过六胺银染色发现模型组神经原纤维变粗并缠结,可见颗粒空泡变性,内含嗜银颗粒,提示神经元坏死,同时通过 TUNNEL 染色结果提示,模型组大鼠神经元凋亡率较对照组显著增多,

模型大鼠造模 3、7、14、28 d 的机械痛阈及热痛阈值较对照组显著降低,脊髓组织内 SP、PGE2、5-HT 及 IL-6、IL-8、TNF- α 水平较对照组显著升高,提示 NPP 大鼠造模成功。糖皮质激素受体为核受体超家族中的成员之一,主要分布于胞浆中,该因子由 800 个氨基酸共同构成的多肽而组成,包含有 3 个功能区,即羧基端的糖皮质激素结合区、中间的 DNA 结合区、氨基端的转录活化区。该因子激活后能够进入细胞核内,与靶基因启动子区相互结合,从而调控靶基因表达,产生多种生物效应。糖皮质激素受体能参与应激反应,还能发挥促细胞凋亡和抗炎抗免疫作用,在神经中枢系统疾病、炎症性疾病及疼痛性疾病中具有重要作用^[8,9]。地塞米松为糖皮质激素受体激动剂,生物半衰期为 36 ~ 54 h,具有抑制炎症、抗内毒素、抗休克等药理作用,现已广泛应用于治疗自身免疫性疾病、过敏疾病及炎症疾病等多种疾病的治疗^[10]。本文将地塞米松作为糖皮质激素受体激动剂,对 NPP 大鼠模型进行干预治疗,结果表明,NLRP3 抑制剂组和治疗组与模型组比较其神经原纤维缠结变少,颗粒空泡变性变少,NLRP3 抑制剂组和治疗组神经元凋亡率较模型组显著减少,且大鼠机械痛阈及热痛阈值较模型组显著升高,炎症因子、疼痛因子水平较模型组显著降低,提示糖皮质激素受体激动剂能够明显减轻 NPP 大鼠的痛敏反应及炎症因子、疼痛因子水平。

NLRP3 为一种炎症小体,大部分在单核细胞、巨噬细胞等中表达,能够对促炎因子分泌进行调控,从而调节炎症反应。在病原微生物和细菌毒素及活性氧等内源性刺激物的刺激下,NLRP3 可被激活,引起大量炎症因子分泌产生,导致疾病发生^[11-13]。IL-1 β 为 NLRP3 下游的促炎性细胞因子,在机体炎症早期发挥非常关键的作用^[14,15]。IL-1 β 可将核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 通路激活,增加促炎因子表达量水平,诱导机体发生炎症反应,引起机体发热^[16,17]。有研究显示^[18],脊髓嘌呤受体 2X7 (P2X7) 受体能够激活 NLRP3/IL-1 β 通路,从而参与慢性压迫性神经痛大鼠炎症痛形成。研究表明^[19-21],NLRP3 炎症小体能够调控大鼠脊髓小胶质细胞激活,而参与其神经病理性疼痛。本研究分析糖皮质激素受体激动剂对 NPP 大鼠 NLRP3/IL-1 β 通路影响的结果表明,原本在模型组脊髓组织中水平明显升高的 NLRP3、IL-1 β ,经糖皮质激素受体激动剂干预之后其水平出现显著下调,可见糖皮质激素受体激动剂对 NPP 大鼠 NLRP3/IL-1 β 通路具有抑制作用,且包括 NLRP3、IL-1 β 在内的各个

指标水平与 NLRP3 抑制剂干预组之间的差异均不具统计学意义,由此说明糖皮质激素受体激动剂对 NPP 大鼠的治疗作用可能与 NLRP3/IL-1 β 通路受阻有关。进一步分析,NPP 的发生与炎症介质关系密切,而炎症是疼痛的促发因素之一,糖皮质激素受体激动剂可能通过下调 NLRP3/IL-1 β 炎症通路而减少促炎因子 IL-6、IL-8、TNF- α 分泌,炎症减轻后机体疼痛感亦减弱,故疼痛因子 SP、PGE2、5-HT 水平下降,NPP 大鼠的机械痛敏和热痛敏反应得以缓解。

综上所述,糖皮质激素受体激动剂可能通过下调 NLRP3/IL-1 β 通路以减轻神经病理性疼痛大鼠模型痛敏反应,这可为 NPP 的治疗提供新的方向。但鉴于基础研究的样本数少,是否还有其他机制参与,仍需今后进一步深入探索。

【参考文献】

- [1] 朱雅冰,贾改丽,陆嘉辉,等. 脊髓自噬功能激活与大鼠 2 型糖尿病神经病理性疼痛的关系[J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(4): 612-613.
- [2] Su SH, Ho CH, Yu MJ. Glucocorticoid receptor maintains vasopressin α regulated water reabsorption pathway in the kidney collecting duct cells[J]. *Front Physiol*, 2020, 34(1): 10-12.
- [3] Yuan Y, Zhen L, Li Z, et al. trans-Resveratrol ameliorates anxiety-like behaviors and neuropathic pain in mouse model of post-traumatic stress disorder[J]. *J Psychopharmacol*, 2020, 34(7): 1422-1425.
- [4] 王丽蓉,朱进飘,方媛媛,等. 大鼠炎症痛形成时脊髓神经元 P2X7 受体与 NLRP3/IL-1 β 信号通路的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(4): 437-441.
- [5] Liu P, Cheng J, Ma S, et al. Paeoniflorin attenuates chronic constriction injury-induced neuropathic pain by suppressing spinal NLRP3 inflammasome activation[J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(6): 112-114.
- [6] Yuan C, Zhou X, Yin Z, et al. The anti-inflammatory effect of BML-111 on COPD may be mediated by regulating NLRP3 inflammasome activation and ROS production[J]. *Prostag Other Lipid Mediat*, 2018, 138(8): 23-30.
- [7] 郭艳娇,王高霞,刘培雯,等. MRS2211 对糖尿病神经病理性疼痛大鼠的镇痛作用及可能的机制[J]. 神经解剖学杂志, 2015, 31(4): 5-7.
- [8] Oseid DE, Song L, Lear S, et al. Nuclear translocation of the unliganded glucocorticoid receptor is influenced by membrane fluidity, but not A2AR agonism[J]. *Steroids*, 2020, 160(8): 108641-108643.

(下转第 106 页)

- ment mediated by AMPA receptors in rats. [J]. *Acta Physiol Sin*, 2018, 70(2): 106-114.
- [10] Huggenberger S, Vater M, Deisz RA. Interlaminar differences of intrinsic properties of pyramidal neurons in the auditory cortex of mice[J]. *Cereb Cortex*, 2009, 19(5): 1008-1018.
- [11] Boldog E, Bakken TE, Hodge RD, et al. Transcriptomic and morphophysiological evidence for a specialized human cortical GABAergic cell type [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(9): 1185-1195.
- [12] Patricia PG, Ricardo PD, Noelia GD, et al. Refinement of active and passive membrane properties of layer V pyramidal neurons in rat primary motor cortex during postnatal development [J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 1-14.
- [13] 刘文峰, 刘少鹏, 傅 让, 等. 耐力运动对增龄大鼠脑皮层突触可塑性的影响及相关调控机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2019, 35(4): 339-345.
- [14] 胡琰茹, 刘晓莉, 乔德才. 一次性力竭运动过程中大鼠“黑质—丘脑—皮层”通路神经元相干性及递质动态变化[J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33(3): 204-211.
- [15] Kaneko K, Koyanagi Y, Oi Y, et al. Propofol-induced spike firing suppression is more pronounced in pyramidal neurons than in fast-spiking neurons in the rat insular cortex[J]. *Neuroscience*, 2016, 339: 548-560.
- [16] Aller MI, Wisden W. Changes in expression of some two-pore domain potassium channel genes (KCNK) in selected brain regions of developing mice [J]. *Neuroscience*, 2008, 151(4): 1154-1172.
- [17] Moody WJ, Bosma MM. Ion channel development, spontaneous activity, and activity-dependent development in nerve and muscle cells[J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(3): 883-941.
- [18] Eyal G, Mansvelder HD, De Kock CP, et al. Dendrites impact the encoding capabilities of the axon[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(24): 8063-8071.
- [19] Jin Z, Choi MJ, Park CS, et al. Propofol facilitated excitatory postsynaptic currents frequency on nucleus tractus solitarius (NTS) neurons [J]. *Brain Res*, 2012, 1432: 1-6.
- [20] Spigelman I, Zhang L, Carlen PL. Patch-clamp study of postnatal development of CA1 neurons in rat hippocampal slices: membrane excitability and K⁺ currents [J]. *J Neurophysiol*, 1992, 68(1): 55-69.

(上接第 90 页)

- [9] Greenstein A, Munster PN, Sachdev JC, et al. Impact of relacorilant, a selective glucocorticoid receptor antagonist, on the immunosuppressive effects of endogenous cortisol [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15): 3091-3091.
- [10] 王吉静, 徐金义, 姬艳芳, 等. 糖皮质激素受体激活对心肌细胞损伤后影响的实验研究[J]. *中国心血管杂志*, 2020, 25(3): 258-262.
- [11] 屈一鸣, 邵高海, 张铭华, 等. 自体富血小板血浆对骨关节炎模型兔软骨细胞凋亡及 NLRP3/IL-1 β 通路的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(6): 133-139.
- [12] 李苑荟, 邢孔才, 王怡婷, 等. 木犀草素对牙周炎大鼠 NLRP3/IL-1 β 信号通路及骨改建的影响[J]. *口腔医学研究*, 2020, 36(12): 40-45.
- [13] Xuan XF, Wang YX, Zhang YQ, et al. Expression of NLRP3 inflammasome in renal tissue of rats with acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion and intervention of dexamethasone [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2019, 6(9): 28-30.
- [14] 李亚梅, 邹昊宇, 胡鸿运, 等. 夏枯草水提物对过敏性结膜炎大鼠 NLRP3/Caspase1/IL-1 β 通路的影响 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(8): 92-97.
- [15] Feng X, Zhao Y, Yang T, et al. Glucocorticoid-driven NLRP3 inflammasome activation in hippocampal microglia mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors [J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12(11): 101-102.
- [16] 徐 娟, 陈卓锋, 王治伟. 姜黄素通过抑制 NF- κ B 信号通路和 NLRP3 炎性体轴调控大鼠急性胰腺炎的研究[J]. *实用药物与临床*, 2020, 8(8): 1112-1115.
- [17] 石彦杰, 郑春雷, 郑 惠, 等. 诱导常温控制对严重多发伤 NLRP3 信号通路激活的抑制作用[J]. *中华全科医学*, 2020, 18(12): 27-30.
- [18] Xu SL, Lin Y, Liu W, et al. The P2X7 receptor mediates NLRP3-dependent IL-1 β secretion and promotes phagocytosis in the macrophage response to *Treponema pallidum* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 82(8): 106344-106345.
- [19] Liu P, Chen J, Ma S, et al. Albiflorin attenuates mood disorders under neuropathic pain state by suppressing the hippocampal NLRP3 inflammasome activation during chronic constriction injury [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2020, 7(12): 5623-5625.
- [20] 刘金凤, 刘丹彦. 神经病理性痛大鼠脊髓 NLRP3 炎症小体表达的变化[J]. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(1): 4-6.
- [21] 李宗吉, 朱佳佳, 王 莉. NLRP3 及 IL-1 β , IL-18 在神经病理性疼痛小鼠的表达 [J]. *江苏医药*, 2021, 47(10): 411-412.