

- 3 Taylor AN, Tio DL, Bando JK, *et al.* Sex differences in ethanol – induced hypothermia in ethanol – naive and ethanol – dependent/withdrawn rats[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2009, 33(1): 60 – 69
- 4 Yoda T, Crawshaw LI, Nakamura M, *et al.* Effects of alcohol on thermoregulation during mild heat exposure in humans [J]. *Alcohol*, 2005, 36(3): 195 – 200
- 5 Freund BJ, O'Brien C, Young AJ. Alcohol ingestion and temperature regulation during cold exposure[J]. *Journal of Wilderness Medicine*, 1994, 5(1): 88 – 98
- 6 杨永录, 沈宇玲, 唐瑜, 等. 同步遥测分析大鼠棕色脂肪产热与体温昼夜节律变化的时间关系[J]. *中国应用生理学杂志*, 2011, 27(3): 348 – 352
- 7 Yang YL, Wang N, Shen ZL, *et al.* Simultaneous telemetric monitoring of the circadian changes in core and BAT temperature in rats: endogenous vasopressin may contribute to reduced BAT thermogenesis and body temperature in the light phase of the circadian cycle[J]. *J Therm Biol*, 2012, 37(4): 316 – 332
- 8 Gordon CJ, Puckett E, Padnos B. Rat tail skin temperature monitored noninvasively by radiotelemetry: characterization by examination of vasomotor responses to thermomodulatory agents[J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2002, 47(2): 107 – 114
- 9 Jones AW. Fatality from drinking denatured alcohol and hypothermia [J]. *J Anal Toxicol*, 2011, 35(5): 316 – 318
- 10 Gordon CJ. Response of the thermoregulatory system to toxic insults [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2010, 2: 293 – 311
- 11 Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, *et al.* Functional brown adipose tissue in healthy adults[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(15): 1518 – 1525
- 12 Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, *et al.* Brown adipose tissue, whole – body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men[J]. *Obesity*, 2011, 19(1): 13 – 16
- 13 Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance[J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(1): 277 – 359
- (收稿日期: 2013 – 05 – 23)
- (修回日期: 2013 – 06 – 14)

加巴喷丁对糖尿病性神经痛大鼠机械痛敏和背根神经节神经元 JNK 及 p – JNK 表达的影响

冯莹娣 倪桂莲 汪利琼 罗远东 吴仲敏

摘 要 **目的** 观察加巴喷丁 (GBP) 对糖尿病性神经痛 (PDN) 大鼠皮肤机械痛敏以及背根神经节 (DRG) 神经元 c – Jun 氨基末端蛋白激酶 (JNK) 以及磷酸化 JNK (p – JNK) 表达的影响。**方法** 制作链脲佐菌素 (STZ) 糖尿病大鼠模型, 成模后 6 周, 测定机械痛阈, 出现疼痛行为 (痛觉过敏) 为 PDN 大鼠, 纳入实验对象, 并随机分为 PDN 组和 GBP 组。GBP 组给予 GBP 干预, 按 100mg/kg, 1 次/日, 连续 14 天, 腹腔注射给药, 同时 PDN 组腹腔注射等量生理盐水。实验期间各组大鼠均隔天测定机械痛阈一次并做记录, 实验结束后采用免疫荧光标记方法观察各组大鼠 L5 – DRG, L6 – DRG 和 S1 – DRG 神经元 JNK 和 p – JNK 的表达变化。**结果** 实验观察期内 PDN 组大鼠皮肤机械痛觉阈值呈现进行性下降, GBP 组痛觉阈值稳中有升, 但不能恢复至正常水平, 和 PDN 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。L5 – DRG, L6 – DRG 和 S1 – DRG 内 JNK 和 p – JNK 标记阳性神经元大多为中小型细胞, 阳性标记主要位于胞质内, 分别呈深红色和深绿色, PDN 组 JNK 和 p – JNK 标记阳性神经元的数量明显多于 GBP 组, 二者比较差异有显著意义 ($P < 0.05$)。**结论** 加巴喷丁具有减轻糖尿病性神经痛大鼠皮肤机械痛敏的作用, 其机制可能通过抑制初级感觉神经元 JNK 和 p – JNK 的表达有关, 本研究亦提示阻断或抑制 JNK/SAPK 通路活化可以起到缓解糖尿病性神经痛作用。

关键词 加巴喷丁 糖尿病痛性神经病变 c – Jun 氨基末端蛋白激酶 磷酸化氨基末端蛋白激酶 背根神经节

Effects of Gabapentin on Mechanical Hyperalgesia and JNK / p – JNK Expression of Dorsal Root Ganglia Neurons Induced by Painful Diabetic Neuropathy. Feng Yingdi, Ni Guilian, Wang Liqiong, Luo Yuandong, Wu Zhongmin. Department of Anatpmy, Medical College of Taizhou University, Zhejiang 318000, China

基金项目: 浙江省医学会临床科研基金资助项目 (2012ZYC – A101); 浙江省大学生新苗人才计划项目 (2012R428023); 临海市科技局课题 (12N12)

作者单位: 318000 台州学院医学院人体解剖学教研室 (冯莹娣、汪利琼、罗远东、吴仲敏); 317000 临海, 临海市第一人民医院神经内科 (倪桂莲)

通讯作者: 吴仲敏, 电子信箱: wzmbest@163.com

Abstract Objective To investigate the effect of gabapentin on mechanical hyperalgesia and JNK/p-JNK expression of dorsal root ganglia neurons (DRG) in rats with painful diabetic neuropathy (PDN). **Methods** The rat model of PDN was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ). All PDN model rats were randomly divided into PDN group and GBP group. GBP group rats were injected intraperitoneally with 100mg/kg of GBP per day for 14 days, and the mechanical withdrawal threshold was measured every other day until the ending of the experiment. Immunofluorescence staining was used to detect the expressions of JNK/p-JNK immunoreactive neurons in L5-DRG, L6-DRG and S1-DRG in each group. **Results** The mechanical withdrawal threshold progressively decreased in the PDN group and was stable and on the rise in GBP group ($P < 0.05$). The mechanical withdrawal threshold in GBP group was significantly higher than that in the PDN group ($P < 0.05$). GBP produced an anti-hyperalgesia effect in the test period of 14 days. In each DRG, JNK and p-JNK-immunoreactive neurons were mainly moderate or small-sized. Intensively immunostained, bright red granules labeled by Texas-red fluorescence and bright green granules labeled by FITC fluorescence were shown in the cytoplasm, respectively. The quantity of JNK positive neurons in PDN group DRGs was significantly higher than that in GBP groups ($P < 0.05$). **Conclusion** GBP can effectively alleviate the mechanical hyperalgesia induced by PDN, which may attribute to the inhibition of JNK and p-JNK in the DRG neurons. Blocking or inhibiting JNK/SAPK pathway may relieve PDN.

Key words Gabapentin (GBP); Painful diabetic neuropathy (PDN); c-Jun N-terminal protein kinase (JNK); Phosphorylated Jun N-terminal protein kinase (p-JNK); Dorsal root ganglia (DRG)

糖尿病的全球发生率高达 6% ~ 7%, 且发生率逐年升高。糖尿病周围神经病变是糖尿病最常见的长期并发症之一, 其中末梢神经病变最为常见, 占 16% ~ 26%^[1]。末梢神经病变所致的疼痛即糖尿病性神经痛 (painful diabetic neuropathy, PDN), 表现为对机械刺激的痛觉过敏。因其对常规镇痛药反应不佳而成为临床治疗的难题。加巴喷丁 (gabapentin, GBP) 即 1-氨基甲基-环己烷乙酸, 是治疗 PDN 的一线药物, 其治疗效果显著, 不良反应少, 但是加巴喷丁治疗 PDN 的确切作用机制至今尚不明确^[2]。本文应用行为学和免疫荧光技术, 观察加巴喷丁对 PDN 大鼠皮肤机械痛敏以及相应背根神经节 (DRG) 神经元 c-Jun 氨基末端蛋白激酶 (c-Jun N-terminal protein kinase, JNK) 以及磷酸化 JNK (p-JNK) 表达的影响, 以期为加巴喷丁治疗 PDN 的作用机制提供一定的实验依据。

材料与方法

1. 动物模型及分组: 2 ~ 3 月龄清洁级雄性 Sprague-Dawley 大鼠 50 只, 体质量 200 ~ 250g, 由浙江大学医学院实验动物中心提供。实验前 3 天, 每天测定机械痛阈 1 次, 取其平均值为机械痛阈的基础值, 选取痛阈 (应用 von Frey filament 测定大鼠后足缩足反射阈值, vFFs 为 11g 以上) 正常大鼠, 按照体重均衡原则将大鼠随机分成正常对照组 (10 只) 和糖尿病模型组 (40 只)。两组大鼠适应性饲养 1 周, 实验前禁食 12h, 定量饮水。实验当日测定体质量, 收集尿液并尾静脉采血, 分别用尿糖试纸和强生血糖仪测定尿糖和基础血糖。糖尿病组大鼠每只按 55mg/kg 腹腔注射链脲佐菌素 (STZ 临用前溶于 0.1mol/L 柠檬酸缓冲液, 配制 2% 的浓度, pH 值 4.5)。正常组大鼠经腹腔注射等量 0.1mol/L 柠檬酸缓冲液。1 周后尾

静脉采血测血糖, 同时收集尿液测尿糖值, 血糖 $> 16.7\text{mmol/L}$, 尿糖 (+++ ~ +++) 确定为糖尿病模型建立。成模后 6 周, 测定机械痛阈, 出现疼痛行为 (vFFs $< 8\text{g}$ 为痛觉过敏) 为 PDN 大鼠, 纳入实验对象, 并随机分为 PDN 组和 GBP 组。GBP 组给予加巴喷丁原料药 [1-(氨基甲基) 环己烷乙酸, 分子式: $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 分子质量 171.24Da, 纯度 99.93%] 由江苏新晨医药有限公司提供。加巴喷丁用生理盐水溶解, 终浓度为 10mg/ml, 按 100mg/kg, 腹腔注射给药, 每日 1 次, 连续 14 天。PDN 组和正常对照组大鼠给予同等容量的生理盐水。

2. 机械缩足反射阈值测定: 按文献 [3] 报道方法测定机械缩足反射阈值。置大鼠于透明的有机玻璃箱 (20cm × 10cm × 20cm) 中, 底为 1cm × 1cm 的铁丝网。实验前使之适应 15min。以不同长度的尼龙丝 (直径 0.35mm) 制成不同折力的 von Frey 型纤毛。折力分别为 0.51、1.02、2.04、4.08、6.12、8.16、10.20、12.24 和 15.0g。从最小折力开始, 每根实验 5 次, 直至出现缩足反射次数 $> 3/5$ 。用内推法算出 50% 反应阈值 (即引起 5 次实验中 2.5 次反应的值)。最大折力为 15g, 大于此值时记为 15g。每次实验至少间隔 15s, 并待刺激引起的反应 (如舔足、甩腿等) 完全消失。给药过程中分别测定正常对照组、PDN 组、GBP 组大鼠机械缩足反射阈值, 隔日 1 次, 并做记录。

3. 免疫荧光标记染色: 待加巴喷丁干预全程结束后, 各组大鼠腹腔注射戊巴比妥钠 (50mg/kg) 深麻醉, 经升主动脉灌注 4% 多聚甲醛 (0.1mol/L PB, pH 值 7.4), 沿坐骨神经逆行仔细分离并完整取出 L5-DRG, L6-DRG 和 S1-DRG, 后固定 2h, Leica 恒冷箱冷冻切片机连续切片, 片厚 20 μm , 隔二取一, 分为 3 套切片, 依次裱贴于经明胶处理的载玻片上切片入 PBS 液洗涤 3 遍, 80% 甲醇 (含 0.03% 过氧化氢) 溶液处理 30min, 然后滴加抗体稀释液 4℃ 冰箱内过夜。其中第 1 套切片入兔抗 JNK (1:1000, Santa Cruz) 抗体中孵育切片 48h; 用生物素化的羊抗兔 IgG (1:200, Vector) 孵育 24h; 入 Avidin 结合的 Texas-red (1:200, Vector) 中孵育 6h。第 2 套切片

入兔抗 p-JNK(1:1000, Santa Cruz) 抗体中孵育切片 48h; 用生物素化的羊抗兔 IgG(1:200, Vector) 孵育 24h; 入 Avidin 结合的 FITC(1:200, Vector) 中孵育 6h。以上步骤均在 4℃ 避光条件下进行, 经 PBS 甘油(1:1) 封片。另一套切片用作阴性对照(用 PBS 液替代一抗, 其余实验步骤不变)。(1) Nikon 荧光显微镜观察: 选择激发波长为 590nm 和发射波长为 615nm 的拍色片观察红色的 Texas-red 标记的 JNK 免疫阳性神经元, 激发波长为 480nm 和发射波长为 515nm 的拍色片观察绿色的 FITC 标记的 p-JNK 免疫阳性神经元。(2) 阳性细胞计数: 随机抽取每个阳性 DRG 中的 4 张切片, 200 倍视野下用显微镜目镜测微尺(上海光学仪器厂)计数单位面积内(mm^2) JNK 和 p-JNK 阳性细胞数量的平均值。

4. 统计学方法: 各组数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较用独立样本 *t* 检验; 多组间比较用单因素方差分析。用 SPSS 11.0 软件包进行数据处理。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 糖尿病性神经痛大鼠的确认: 糖尿病大鼠体重增长明显低于正常组, 糖尿病大鼠注射 STZ 24h 后血糖开始上升, 72h 血糖基本稳定, 大鼠血糖均 $> 16.7 \text{ mmol/L}$, 确定为糖尿病模型鼠。成模后 6 周, 测定机械痛阈, 有 8 只大鼠因机械缩足反射阈值 $> 8 \text{ g}$ 弃去, 其余 32 只大鼠均出现皮肤机械痛敏反应, 纳入实验对象并随机分为 PDN 组($n = 16$)和 GBP 组($n = 16$)。

2. 加巴喷丁对糖尿病性神经痛大鼠皮肤机械痛敏的影响: 各组动物间机械缩足反射阈值的基础值为 12.6 ± 2.2 , 腹腔注射 STZ 6 周后 PDN 组大鼠机械缩足反射阈值降至基础值的 60%, 至第 56 天, 降至基础值的 33%。与正常对照组比较, 二者差异有统计学意义($P < 0.01$)。GBP 组大鼠经加巴喷丁干预后机械缩足反射阈值呈现上升趋势, 加巴喷丁干预第 7 天, 大鼠机械缩足反射阈值升至基础值的 70%, 干预第 14 天, 反射阈值达到基础值的 80%, 但不能恢复至基础值水平, 与 PDN 组比较, 二者差异有统计学意义($P < 0.05$, 图 1), 与正常对照组比较, 二者差异无统计学意义($P > 0.05$)。

义($P < 0.05$, 图 1), 与正常对照组比较, 二者差异无统计学意义($P > 0.05$)。

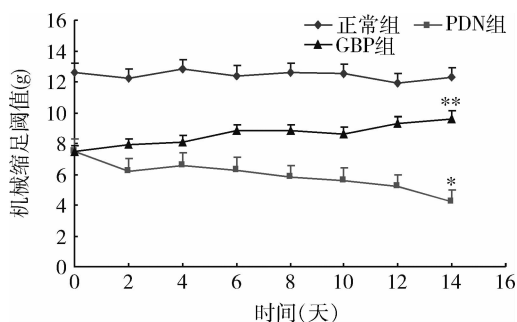


图 1 加巴喷丁对糖尿病性神经痛大鼠机械痛敏的影响

与 GBP 组相比, * $P < 0.05$, 与正常对照组相比, * $P < 0.01$; 与 PDN 组相比, ** $P < 0.05$, 与正常对照组相比, ** $P > 0.05$

3. 加巴喷丁对糖尿病性神经痛大鼠背根神经节神经元 JNK 以及 p-JNK 表达的影响: 正常组大鼠 DRG 内见少量胞质为红色 Texas-red 标记的 JNK 阳性神经元以及绿色 FITC 标记的 p-JNK 阳性神经元(图 2A, 图 3A), PDN 组大鼠 JNK、p-JNK 标记阳性神经元数量明显增多(图 2B、图 3B), GBP 组大鼠 JNK、p-JNK 标记阳性神经元数量较 PDN 组明显减少, 但较正常对照组多(图 2C、图 3C)。阳性标记神经元大多为中小型细胞, 阳性标记主要位于胞质内。L5-DRG, L6-DRG 以及 S1-DRG 内 JNK 和 p-JNK 标记阳性神经元的具体数量见表 1、表 2。PDN 组、GBP 组和正常对照组比较, L5-DRG, L6-DRG 以及 S1-DRG 内 JNK 和 p-JNK 标记阳性神经元的数量差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

糖尿病性神经痛的发病机制目前尚未完全阐明, 一般认为与糖尿病引起的周围神经结构和功能障碍有关。胰岛素缺乏和高血糖是始动因素, 神经缺血、多元醇通路活性增高、神经营养因子减少、自身免疫

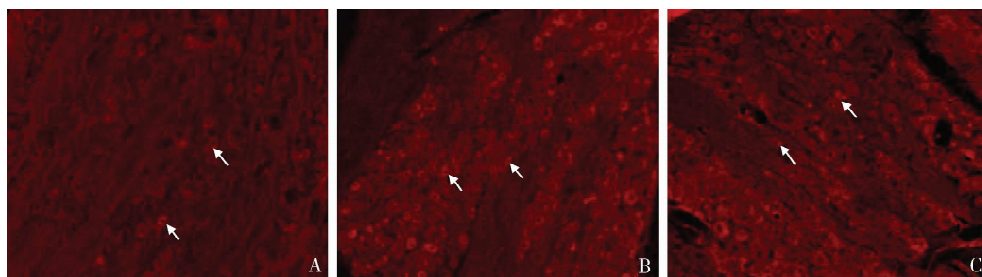


图 2 加巴喷丁对糖尿病性神经痛大鼠背根神经节神经元 JNK 表达的影响

A. 正常对照组大鼠; B. PDN 组大鼠; C. GBP 组大鼠; ↑. JNK 标记阳性神经元

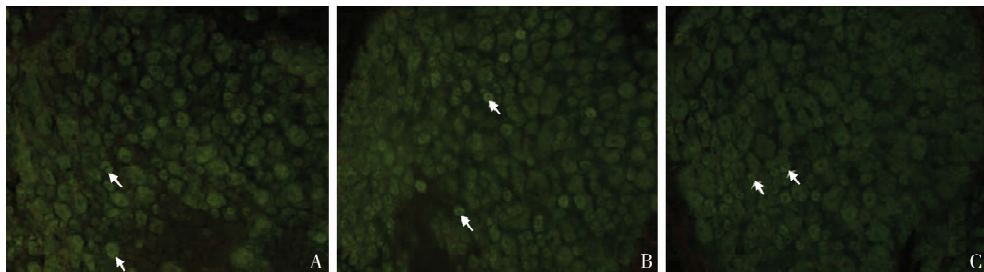


图 3 加巴喷丁对糖尿病性神经痛大鼠背根神经节神经元 p-JNK 表达的影响

A. 正常对照组大鼠;B. PDN 组大鼠;C. GBP 组大鼠;↑. p-JNK 标记阳性神经元

表 1 L5-DRG、L6-DRG 和 S1-DRG 内 JNK 标记阳性神经元的数量($\bar{x} \pm s$)

组别	n	JNK 阳性细胞数(个/平方毫米)			JNK 阳性细胞占 DRG 细胞的百分比(%)		
		L5-DRG	L6-DRG	S1-DRG	L5-DRG	L6-DRG	S1-DRG
正常组	10	5.6±2.8	6.8±0.9	3.2±0.7	11.5±2.4	13.2±1.5	6.6±1.2
PDN 组	16	25.1±6.4 *	32.3±8.1 *	22.6±4.1 *	50.5±3.3 *	64.8±0.9 *	45.5±0.8 *
GBP 组	16	11.2±3.4 **	12.8±2.5 **	7.6±0.5 **	22.6±3.6 **	25.7±3.5 **	15.2±2.2 **

与正常对照组相比,* $P<0.05$;与 PDN 组相比,** $P<0.05$

表 2 L5-DRG、L6-DRG 和 S1-DRG 内 p-JNK 标记阳性神经元的数量($\bar{x} \pm s$)

组别	n	p-JNK 阳性细胞数(个/平方毫米)			p-JNK 阳性细胞占 DRG 细胞的百分比(%)		
		L5-DRG	L6-DRG	S1-DRG	L5-DRG	L6-DRG	S1-DRG
正常组	10	2.1±0.8	3.8±1.2	1.2±0.7	4.2±1.6	7.6±1.1	2.4±1.1
PDN 组	16	17.1±4.2 *	25.1±5.3 *	14.6±2.8 *	34.2±4.3 *	50.2±4.2 *	29.2±3.8 *
GBP 组	16	8.2±1.2 **	12.8±1.7 **	6.6±1.5 **	16.4±2.6 **	25.6±3.8 **	13.2±2.1 **

与正常对照组相比,* $P<0.05$;与 PDN 组相比,** $P<0.05$

等共同参与其发病过程。本研究通过 STZ 诱导糖尿病大鼠模型,并在造模成功 6 周后通过测试机械痛觉阈值,发现糖尿病大鼠中有 80% 出现了机械痛敏现象,PDN 组大鼠在实验观察期内表现为痛觉阈值的进行性下降,GBP 组大鼠在观察期内痛觉阈值水平稳中有升,但不能恢复至正常水平,二者比较差异有统计学意义。说明 STZ 糖尿病性神经痛大鼠模型稳定有效,此外通过免疫荧光检测,我们发现糖尿病性神经痛大鼠 DRG 神经元 JNK 和 p-JNK 表达改变明显,提示 JNK 和 p-JNK 可能参与了大鼠糖尿病性神经痛的形成。

JNK 是一类丝氨酸/苏氨酸激酶,在于多种组织的细胞和胞质,JNK/SAPK 信号通路可被各种应激刺激激活,活化后细胞质中的 JNK 移位到细胞核,和转录因子 c-Jun、ATF-2 及 Elk-1 的氨基末端区域结合,使转录因子的活性区域发生磷酸化,这些转录因子可以结合到许多基因启动子区 AP-1 位点,将细胞外刺激信号转导至细胞及其核内,或者磷酸化胞质内蛋白激酶等多种底物,从而促进相应基因的表

达,调节相关蛋白质的合成、受体的表达、离子通道的改变,引起细胞功能的改变^[4]。有研究报道,大鼠 L5 脊神经结扎(SNL)后能诱导 L5-DRG 中 JNK 的激活,且主要位于小型的 C 纤维神经元中。在 L5-DRG 中注射 JNK 抑制剂 D-JNKI-1 能阻止却不能逆转 SNL 引起的触诱发痛,这提示 DRG 中 JNK 的激活在神经性疼痛的产生和维持中担任重要角色^[5,6]。我们的实验结果也提示糖尿病大鼠皮肤痛觉过敏可能与 DRG 相关神经元 JNK 的激活有关,我们推测糖尿病状态时,体内活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)产生过多,长期过量 ROS 积累会引起慢性氧化应激,导致 DRG 相关神经元中 JNK 的激活,进而通过激活 JNK/SAPK 信号通路,最终导致皮肤痛觉过敏。

加巴喷丁是治疗糖尿病性神经痛的一线药物,其分子结构与 γ -氨基丁酸(GABA)相似,而且与传统治疗药物相比,加巴喷丁具有经肾脏代谢、不诱导肝药酶、不与血浆蛋白结合、药物间相互作用轻微、不良反应较少等优点^[7]。尽管加巴喷丁的结构与 GA-

BA 相似,但加巴喷丁却不与 GABA 受体结合,不能代谢成为 GABA。许多学者对加巴喷丁的镇痛作用机制进行了广泛深入的研究,但其作用机制尚未明确。有研究表明,加巴喷丁不仅有中枢性镇痛作用,同时也可抑制损伤后外周神经的异位放电,长期使用加巴喷丁后,在大鼠背根神经节神经元中,非特异的电压激活钾电流可发生延迟性变构增强,这可能是通过激活蛋白激酶 A 而实现^[8,9]。Narita 等^[10]在坐骨神经结扎模型中观察到,连续使用加巴喷丁 1 周后,其抗异常伤害性感受作用在停用加巴喷丁 1 周后仍明显,我们在实验中也观察到连续注射加巴喷丁后,加巴喷丁大鼠机械痛阈水平呈持续升高,加巴喷丁在大鼠中的清除半衰期为 2~3h。一般认为经过 5 个半衰期(10~15h)体内药物已基本完全消除,其镇痛效应的具体机制如何?本实验发现,经加巴喷丁干预后大鼠 DRG 内与痛敏密切相关的中小型神经元中 JNK 和 p-JNK 的表达下降, JNK 和 p-JNK 阳性细胞减少,我们推测这与加巴喷丁阻断或抑制 DRG 神经元 JNK 的活化有关,加巴喷丁可能通过阻断或抑制 JNK/SAPK 信号通路的活化而发挥其对糖尿病痛性神经病变的治疗效应。

综上所述,本研究发现 PDN 组大鼠皮肤机械痛觉阈值呈现进行性下降,同时初级感觉神经元 JNK 和 p-JNK 的表达明显增加,而加巴喷丁具有减轻糖尿病性神经痛大鼠皮肤机械痛敏的作用,同时减少初级感觉神经元 JNK 和 p-JNK 的表达,提示其可能通过抑制初级感觉神经元 JNK 和 p-JNK 的表达,而起到缓解糖尿病性神经痛作用。其具体作用机制尚待进一步研究。

参考文献

- 1 Harati Y. Diabetic neuropathies: unanswered questions[J]. *Neurol Clin*, 2007, 25(1):303-317
- 2 Bennett MI, Simpson KH. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain[J]. *Palliat Med*, 2004, 18(1):5-11
- 3 姚永兴,张励才,曾因明,等. 复合维生素 B 对坐骨神经结扎大鼠痛觉过敏和背根神经节神经元 nNOS 表达的影响[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2005, 11(3):171-174
- 4 宋肠,刘宁,张桂珍. 氧化应激激活的信号转导通路与糖尿病合并症[J]. *中国实验诊断学*, 2005, 9(5):835-837
- 5 Hideo D, Seiji O, Masashi F, *et al.* c-Jun N-terminal kinase activation in dorsal root ganglion contributes to pain hypersensitivity[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005, 434(2):132-138
- 6 Zhuang Z, Wen Y, Zhang D, *et al.* A peptide c-jun N-terminal kinase (JNK) inhibitor blocks mechanical allodynia after spinal nerve ligation; respective roles of JNK activation in Primary sensory neurons and spinal astrocytes for neuropathic development and maintenance[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(13):3551-3560
- 7 冯洁,李丽. 加巴喷丁治疗神经病理性疼痛的研究进展[J]. *医学综述*, 2011, 17(14):2167-2169
- 8 Cheng JK, Chiou LC. Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin[J]. *J Pharmacol Sci*, 2006, 100(5):471-486
- 9 McClelland D, Evans RM, Barkworth L, *et al.* A study comparing the actions of gabapentin and pregabalin on the electrophysiological properties of cultured DRG neurons from neonatal rats[J]. *BMC Pharmacol*, 2004, 4:14
- 10 Narita M, Nakajima M, Miyoshi K, *et al.* Role of spinal voltage-dependent calcium channel alpha 2 delta-1 subunit in the expression of a neuropathic pain-like state in mice[J]. *Life Sci*, 2007, 80(22):2015-2024
- 11 张挺杰,倪家骧. 加巴喷丁药理学及其在神经痛治疗方面的研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2006, 12(1):50-52

(收稿日期:2013-05-02)

(修回日期:2013-05-13)

曼月乐治疗子宫肌瘤的临床疗效研究

朱雪洁 史蓓蓓 曾林钗 陈苗苗 黄宝友 朱雪琼

摘要 目的 观察子宫肌瘤患者放置曼月乐(左炔诺孕酮宫内缓释系统)的临床效果。**方法** 选取 40 例患子宫肌瘤同时伴月经过多、中度以上贫血、不愿接受手术治疗的患者,观察放置前、放置后 6 个月及 12 个月的子宫容积、子宫肌瘤大小、月经

基金项目:浙江省人口和计划生育科技项目(JSW2012-A029);温州市科技局课题(Y20120179)

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院妇产科(朱雪洁、史蓓蓓、曾林钗、黄宝友);温州医学院附属第二医院妇产科(陈苗苗、朱雪琼)

通讯作者:朱雪琼,博士、教授、博士生导师,电子信箱:zjwzzxq@163.com