

· 论 著 ·

阿米洛利联合盐酸羟考酮注射液对癌痛模型小鼠脊髓CXCL13、脊髓背角c-fos表达的影响

翁家武 王芬芳 卢红阳

[摘要] 目的 探讨阿米洛利联合盐酸羟考酮注射液对癌痛模型小鼠脊髓趋化因子CXC配体13(CXCL13)及脊髓背角即刻早期基因c-fos表达的影响。方法 选取60只BALB/c小鼠进行研究,将其随机分为五组,分别为正常组(A组)、皮肤癌痛组(B组)、生理盐水组(C组)、阿米洛利组(D组)及阿米洛利联合盐酸羟考酮注射液组(E组),每组12只。除A组外,其余组小鼠均采用小鼠一侧后跖面皮下注射Walker256癌细胞悬液的方法来建立皮肤癌痛模型。建模成功后,A组和B组小鼠不给予任何干预措施,C组给予经鞘内注射0.9%氯化钠注射液10 μ l,D组给予经鞘内注射阿米洛利溶液10 μ l,浓度为1.5 μ g/ μ l,E组在D组基础上同时给予静脉注射0.2 mg/kg盐酸羟考酮注射液。测定各组小鼠给药前后不同时间点的疼痛反应,测定结束后取脊髓组织,应用Western blot法及反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法测定脊髓CXCL13和脊髓背角c-fos表达情况。结果 鞘内注射前30 min,B组、C组、D组、E组小鼠的机械痛阈值较接种前均明显降低(t 分别=44.18、34.50、32.05、40.18, P 均 <0.05),且B组、C组、D组、E组小鼠鞘内注射后30 min、60 min、120 min和180 min机械痛阈值均明显低于A组(t 分别=29.74、31.80、34.44、32.93;41.09、55.42、34.10、26.93;33.37、45.95、21.65、14.53;33.37、35.67、21.72、13.75, P 均 <0.05),E组鞘内注射后60 min、120 min和180 min的机械痛阈值明显高于D组(t 分别=42.52、32.56、26.63, P 均 <0.05)。与A组比较,B组、C组、D组小鼠脊髓CXCL13蛋白表达、CXCL13 mRNA表达均上调(t 分别=5.10、4.59、2.35;6.13、5.51、2.39, P 均 <0.05),而E组小鼠脊髓CXCL13蛋白表达、CXCL13 mRNA表达与A组比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.58、0.21, P 均 >0.05)。与A组比较,B组、C组、D组、E组小鼠脊髓背角c-fos蛋白表达、c-fos mRNA表达均上调(t 分别=13.02、8.58、8.67、6.20;17.48、12.13、12.95、8.15, P 均 <0.05),但E组c-fos蛋白表达、c-fos mRNA表达明显低于B组、C组、D组(t 分别=9.34、5.44、4.15;12.78、7.79、6.80, P 均 <0.05)。结论 阿米洛利联合盐酸羟考酮注射液可用于皮肤癌小鼠癌痛过敏的缓解,该机制可能与两者联合可抑制脊髓和脊髓背角组织CXCL13、c-fos的表达有关。

[关键词] 皮肤癌痛; 阿米洛利; 盐酸羟考酮注射液; 脊髓趋化因子CXC配体13; 脊髓背角; c-fos

Effects of amiloride combined with oxycodone hydrochloride injection on the expression of CXCL13 in spinal cord and C-fos in cornu dorsale medullae spinalis of mice models with cancer pain WENG Jiawu, WANG Fenfang, LU Hongyang. Department of Oncology, Xiangshan First People's Hospital, Ningbo 315700, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of amiloride combined with oxycodone hydrochloride injection on the expression of CXC ligand 13 (CXCL13) in spinal cord and immediate early genes (IEGs) c-fos in spinal cord of mice models with cancer pain. **Methods** Totally 60 BALB/c mice were randomly divided into 5 groups: normal group (group A), skin cancer pain group (group B), normal saline group (group C), amiloride group (group D), and amiloride combined with oxycodone hydrochloride injection group (group E). Except group A, the mice in other groups were subcutaneously injected with Walker 256 cancer cell suspension on the posterior plantar surface of mice to establish skin cancer pain model. The mice in group A and group B did not give any intervention. The mice in group C were injected with normal saline intrathecally, the mice in group D were injected with amiloride solution intrathecally, and the mice in group E were injected with amiloride solution and 0.2 mg/kg oxycodone hydrochloride injection. The pain response were measured

at different time points before and after administration. The spinal cord tissues were taken after administration. The expressions of CXCL13 and c-fos in spinal cord dorsal horn were detected by Western blot

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.012.003

作者单位:315700 浙江宁波,象山县第一人民医院肿瘤内科(翁家武、王芬芳);浙江省肿瘤医院胸部肿瘤内科(卢红阳)

and RT-PCR. **Results** The mechanical pain threshold of mice in group B, group C, group D and group E at 30 minutes before intrathecal injection were significantly lower than those before intrathecal injection ($t=44.18, 34.50, 32.05, 40.18, P<0.05$). The mechanical pain threshold of mice in group B, group C, group D and group E at points of 30 min, 60 min, 120 min, 180 min after intrathecal injection were significantly lower than those in group A ($t=29.74, 31.80, 34.44, 32.93; 41.09, 55.42, 34.10, 26.93; 33.37, 45.95, 21.65, 14.53; 33.37, 35.67, 21.72, 13.75, P<0.05$). The mechanical pain threshold of group E at points of 60 min, 120 min, 180 min after intrathecal injection were significantly higher than those of group D ($t=42.52, 32.56, 26.63, P<0.05$). Compared with group A, the expression of CXCL13 protein and mRNA was up-regulated in group B, group C and group D ($t=5.10, 4.59, 2.35; 6.13, 6.51, 2.39, P<0.05$). There was no significant difference in CXCL13 protein and mRNA expression between group E and group A ($t=0.58, 0.21, P>0.05$). Compared with group A, the expression of c-fos protein and mRNA in spinal dorsal horn of mice in group B, group C, group D and group E were up-regulated ($t=13.02, 8.58, 8.67, 6.20; 17.48, 12.13, 12.95, 8.15, P<0.05$). The c-fos protein and mRNA in group E were significantly lower than those in group B, group C, and group D ($t=9.34, 5.44, 4.15; 12.78, 7.79, 6.80, P<0.05$). **Conclusion** The combination of amiloride and oxycodone hydrochloride injection can alleviate cancer hyperalgesia in skin cancer mice, which may be related to the inhibition of the expression of CXCL13 and c-fos in spinal cord and spinal dorsal horn.

[Key words] skin cancer pain; amiloride; oxycodone hydrochloride injection; CXCL13; spinal dorsal horn; c-fos

疼痛是癌症患者尤其是晚期癌症患者最为常见的临床症状,其对癌症患者身心方面造成的不利影响甚至比死亡更大^[1,2]。癌痛发病机制目前尚不明确。新近研究发现,神经系统中脊髓B细胞趋化因子CXC配体13(chemokine CXC ligand 13, CXCL13)表达可通过对神经胶质细胞产生激活作用参与了炎性痛、神经病理性痛等慢性疼痛的发生和发展^[3,4]。原癌基因c-fos属于即刻早期基因。研究证实,c-fos可反映神经元的激活,可用于慢性疼痛神经元形态和功能的评价^[5,6]。应用止痛药物是目前临床治疗癌痛的主要方式,常用药物包括盐酸羟考酮注射液、阿米洛利等^[7,8]。单一的止痛药物应用于癌痛的治疗中往往无法获得令人满意的止痛效果,而且还会导致较多不良反应,因此本研究以皮肤癌痛小鼠作为实验对象,观察阿米洛利联合盐酸羟考酮注射液对癌痛小鼠脊髓CXCL13和脊髓背角c-fos表达的影响,从而为临床探寻有效的癌痛治疗药物提供科学的实验数据。

1 材料与方法

1.1 实验动物和分组 实验时间为2018年9月。选取60只BALB/c系雌性小鼠作为实验对象,周龄6~8周,均购买自浙江省科学院。小鼠常规饲养,自由饮水和进食。饲养温度22℃~24℃,湿度40%~60%。实验室光照采用12h昼夜周期光照,饲养2周。采用随机数字表法将60只小鼠随机分为正常组(A组)、皮肤癌痛组(B组)、生理盐水组(C组)、阿

米洛利组(D组)及阿米洛利联合盐酸羟考酮注射液组(E组),每组12只。

1.2 方法

1.2.1 细胞与试剂 小鼠Walker256癌细胞(由浙江省科学院提供)、von FreyTM动态足底触觉测量仪(由意大利UGO公司生产)、5-(N,N-二甲基)阿米洛利(由美国Sigma-Aldrich公司生产)、盐酸羟考酮注射液(由北京萌蒂制药有限公司生产)、羊抗大鼠CXCL13抗体(由美国Abcam公司生产)、c-fos一抗(由上海启知生物技术有限公司生产)、β-肌动蛋白(β-actin)一抗(由上海启知生物技术有限公司生产)。

1.2.2 肿瘤接种 A组小鼠不进行任何处理,其余四组小鼠均构建皮肤癌痛模型。皮肤癌痛模型造模具体方法为:首先复苏冻存在液氮中的Walker256乳腺癌细胞,在小鼠左后爪跖面缓慢皮下注射10 μl Walker256癌细胞的磷酸盐缓冲液悬液。操作时注意避免注射深度过深,注射后需要进行按压,避免药液流出和出血引起小鼠舔舐。

1.2.3 药物干预 建模成功后,在小鼠清醒状态下直接进行药物干预注射。具体方法为固定小鼠,明确定位脊椎第腰5/6间隙,用5号针头刺入,破皮并逐层进入脊间韧带,入椎管后无回抽血液,且小鼠出现甩尾则表示针头进入鞘内,然后C组小鼠经鞘内注射0.9%氯化钠注射液10 μl, D组小鼠注射阿米洛利和0.9%氯化钠注射液混合溶液10 μl, 浓度

为 1.5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, E 组小鼠在 D 组基础上静脉注射 0.2 mg/kg 盐酸羟考酮注射液。操作完成后将小鼠立即置于干净的塑料箱内。

1.3 测定指标

1.3.1 机械痛觉阈值测定 分别在接种癌细胞前、鞘内注射前 30 min、注射后 30 min、60 min、120 min、180 min 应用 von FreyTM 动态足底触觉测量仪测定小鼠缩爪反应的 Von Frey 值-机械缩足阈值(mechanical withdrawal threshold, MWT)。

1.3.2 Western blot 法测定 CXCL13、c-fos 蛋白表达 机械痛觉阈值测定结束后,小鼠腹腔注射 0.5% 戊巴比妥麻醉后迅速处死。取腰 4~腰 6 节段脊髓组织,加入组织裂解液,提取总蛋白,定量测定蛋白浓度,采用二喹啉甲酸法进行,取 50 μg (20 μl) 的上样蛋白,采用凝胶电泳将其转移至聚偏氯乙烯膜上 2 h,加入 5% 脱脂牛奶在室温下匀速摇晃封闭膜 1.5 h。采用洗膜缓冲液洗膜 3 次,分别加入 1:500 多克隆山羊抗大鼠 CXCL13 抗体和 1:2000 稀释的 β -actin 一抗及 1:1000 稀释的 c-fos 一抗和 1:2 000 稀释的 β -actin 一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜,取出后用洗膜缓冲液漂洗 3 次,每次 15 min,之后加入相

应的荧光标记的二抗,室温下避光孵育 2 h,洗膜 3 次,经增强型化学发光试剂显影。采用全自动凝胶图像分析系统扫描和分析显影胶片,检测条带灰度值,以 CXCL13、c-fos 条带恢复值和 β -actin 条带灰度值的比值表示 CXCL13 和 c-fos 蛋白的表达水平。

1.3.3 RT-PCR 法检测 CXCL13 mRNA 和 c-fos mRNA 表达水平 取组织标本,用氯仿、Trizol、异丙醇提取总 RNA,加入焦炭酸二乙酯水 20 μl 溶解。取 2 μg 总 RNA 样品,1 μl oligo(dT)12-18,加入焦炭酸二乙酯水,直至总体积为 15 μl ,70 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育 10 min,冰浴 10 min,加入 4 μl 5 $\times$ AMV 反应缓冲液+1 μl dNTPs (10 mmol/L)+1 μl Rnasin (40U/ μl)+1 μl AMV (200 U/ μl),加焦炭酸二乙酯水,直至总体积为 25 μl 。41 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 60 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 下灭活逆转录酶 5 min。PCR 扩增: CXCL13 引物、c-fos 引物和内参 GAPDH 引物均由上海生物工程公司合成。引物序列见表 1。扩增条件: 94 $^{\circ}\text{C}$ 下预变性 5 min; 94 $^{\circ}\text{C}$ 下变性 60 s, 54 $^{\circ}\text{C}$ 下退火 60 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 下延长 60 s, 循环共计 45 个; 72 $^{\circ}\text{C}$ 下延伸 10 min。计算 CXCL13、c-fos 和 GAPDH 的比值,并将其作为目的基因的 mRNA 的相对表达量。

表 1 引物序列

引物	上游序列	下游序列
CXCL13	5'-CTGCTCGGAATCTTAGTGT-3'	5'-GGTAATGCGTCTGCTTCT-3'
c-fos	5'-CCTTCAGCACAGATTGCGAC-3'	5'-CACGTTTGGAAGAGCAAGCC-3'
GAPDH	5'-GGCACAGTCAGGCTGAGAATG-3'	5'-ATGCTGCTGAAGACGCCACTA-3'

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)描述,多组间比较应用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。五组小鼠不同时间点机械痛阈值比较

采用重复测量资料的方差分析。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠不同时间点机械痛阈值比较见表 2

表 2 各组小鼠不同时间点机械痛阈值比较/g

组别	接种癌细胞前	鞘内注射前 30 min	鞘内注射后 30 min	鞘内注射后 60 min	鞘内注射后 120 min	鞘内注射后 180 min
A 组	9.89 $\pm$ 0.43	10.04 $\pm$ 0.49	10.01 $\pm$ 0.48	10.03 $\pm$ 0.33	10.03 $\pm$ 0.39	10.08 $\pm$ 0.54
B 组	9.91 $\pm$ 0.38	4.31 $\pm$ 0.22 [*]	4.59 $\pm$ 0.41 [*]	4.06 $\pm$ 0.38 [*]	3.92 $\pm$ 0.50 [*]	3.88 $\pm$ 0.35 [*]
C 组	9.93 $\pm$ 0.45	4.19 $\pm$ 0.36 [*]	4.61 $\pm$ 0.34 [*]	4.23 $\pm$ 0.15 [*]	4.09 $\pm$ 0.22 [*]	4.15 $\pm$ 0.20 [*]
D 组	10.02 $\pm$ 0.57	4.26 $\pm$ 0.25 [*]	4.80 $\pm$ 0.21 [*]	6.07 $\pm$ 0.23 ^{*Δ}	7.10 $\pm$ 0.26 ^{*Δ}	6.51 $\pm$ 0.18 ^{*Δ}
E 组	9.97 $\pm$ 0.44	4.21 $\pm$ 0.23 [*]	4.82 $\pm$ 0.26 [*]	7.03 $\pm$ 0.20 ^{*▲}	7.94 $\pm$ 0.31 ^{*▲}	7.70 $\pm$ 0.26 ^{*▲}

注: *: 与 A 组比较, $P<0.05$; #: 与 B 组比较, $P<0.05$; Δ: 与 C 组比较, $P<0.05$; ▲: 与 D 组比较, $P<0.05$; *: 与接种癌细胞前比较, $P<0.05$ 。

由表 2 可见,不同组间药物处理对小鼠机械痛阈值有影响($F=26.71$, $P<0.05$),鞘内注射时间对小

鼠机械痛阈值有影响($F=18.09$, $P<0.05$),两者之间存在交互作用($F=51.26$, $P<0.05$)。鞘内注射前

30 min, B组、C组、D组、E组小鼠的机械痛阈值较同组接种前均明显降低(t 分别=44.18、34.50、32.05、40.18, P 均 <0.05)。且B组、C组、D组、E组小鼠鞘内注射后30 min、60 min、120 min和180 min机械痛阈值均明显低于A组(分别=29.74、31.80、34.44、32.93; 41.09、55.42、34.10、26.93; 33.37、45.95、21.65、14.53; 33.37、35.67、21.72、13.75, P 均 <0.05)。B组与C组不同时间点机械痛阈值比较, 差异无统计学意

义(t 分别=1.03、0.91、1.82、1.55, P 均 >0.05), D组鞘内注射后60 min、120 min和180 min的机械痛阈值明显高于B组和C组。E组鞘内注射后60 min、120 min和180 min的机械痛阈值明显高于D组(t 分别=21.28、31.96、24.72、19.27、15.67、41.93、42.52、32.56、26.63, P 均 <0.05)。

2.2 各组CXCL13、c-fos蛋白表达及CXCL13 mRNA、c-fos mRNA表达水平见表3

表3 各组CXCL13、c-fos蛋白表达及CXCL13 mRNA、c-fos mRNA表达水平比较

组别	n	CXCL13蛋白	c-fos蛋白	CXCL13 mRNA	c-fos mRNA
A组	12	0.42 ± 0.14	1.51 ± 0.20	1.14 ± 0.21	0.63 ± 0.22
B组	12	0.78 ± 0.20*	3.64 ± 0.53*	1.76 ± 0.28*	2.59 ± 0.32*
C组	12	0.80 ± 0.25*	3.30 ± 0.61*	1.79 ± 0.35*	2.36 ± 0.41*
D组	12	0.55 ± 0.13* [#] Δ	2.63 ± 0.40* [#] Δ	1.35 ± 0.22* [#] Δ	1.82 ± 0.23* [#] Δ
E组	12	0.40 ± 0.19* [#] Δ	2.07 ± 0.24* [#] Δ [▲]	1.16 ± 0.24* [#] Δ	1.27 ± 0.16* [#] Δ [▲]

注: *与A组比较, $P<0.05$; #与B组比较, $P<0.05$; Δ 与C组比较, $P<0.05$; Δ 与D组比较, $P<0.05$ 。

由表3可见, 五组内CXCL13蛋白、脊髓背角c-fos蛋白、CXCL13 mRNA和脊髓背角c-fos mRNA比较, 差异均有统计学意义(F 分别=10.86、49.95、17.15、99.29, P 均 <0.05)。与A组比较, B组、C组、D组小鼠脊髓CXCL13蛋白表达、CXCL13 mRNA表达均上调(t 分别=5.10、4.59、2.35; 6.13、5.51、2.39, P 均 <0.05)。与B组和C组比较, D组、E组CXCL13蛋白、CXCL13mRNA表达均明显下调(t 分别=3.34、4.77; 3.07、4.41; 3.98、5.63; 3.68、5.14, P 均 <0.05)。而E组小鼠脊髓CXCL13蛋白表达、CXCL13mRNA表达与A组比较, 差异无统计学意义(t 分别=0.58、0.21, P 均 >0.05)。与A组比较, B组、C组、D组、E组小鼠脊髓背角c-fos蛋白表达、c-fos mRNA表达均上调(t 分别=13.02、8.58、8.67、6.20; 17.48、12.13、12.95、8.15, P 均 <0.05)。与B组和C组比较, D组、E组c-fos蛋白、c-fos mRNA表达均明显下调(t 分别=5.26、9.34; 2.23、5.44; 6.76、12.78; 3.24、7.79, P 均 <0.05)。E组c-fos蛋白表达、c-fos mRNA表达明显低于D组(t 分别=4.15、6.80, P 均 <0.05)。

3 讨论

经小鼠一侧后跖面皮下注射Walker256乳腺癌细胞悬浮液的方法建立皮肤癌痛模型是最为常见的一种皮肤癌痛模型, 其操作简单, 评价方法成熟, 而且模型建立成功后即可进行皮肤癌痛机制的研究, 被广泛应用于皮肤癌痛的实验研究中^[9]。本次研究中除不进行任何处理的正常组以外, 皮肤癌痛

组、生理盐水组、阿米洛利组及阿米洛利联合盐酸羟考酮注射液组小鼠在建模后鞘内注射前30 min的机械痛阈值较接种前均明显降低, 且鞘内注射前后不同时间点机械痛阈值均明显低于正常组(P 均 <0.05), 提示接种肿瘤细胞后, 小鼠对伤害性刺激的痛阈值降低, 疼痛敏感性升高, 表明皮肤癌痛模型建造成功。

在临床中癌痛是可以通过正确的方法控制和治疗的。就目前而言, 药物治疗仍是癌痛治疗最为常用的方法^[10]。阿片类药物在疼痛的缓解和治疗中始终占据着重要的地位。盐酸羟考酮注射液是通过独特的Acroconic控释技术生产的具有显著阿片激动剂活性的, 可通过对中枢神经系统中阿片受体产生激动作用来发挥镇痛效果, 作用机制和药理作用均与吗啡相似, 具有中等的镇痛效力, 临床可用于多种疼痛的治疗, 尤其是和阿片 κ 受体密切相关的内脏疼痛和神经病理性疼痛^[8]。研究指出, 盐酸羟考酮注射液用于中重度癌性疼痛安全有效, 其可有效改善癌症患者的生活质量^[11]。尽管盐酸羟考酮注射液在癌痛缓解中的安全性和有效性已经得到证实, 但长时间大剂量应用仍然会引发严重的不良反应, 甚至威胁患者生命安全。阿米洛利是酸感受离子通道(acid-sensing ion channels, ASICs)的非选择性抑制剂, 可显著缓解各种急慢性炎性疼痛, 其可通过非质子通道抑制炎性组织产生痛觉过敏, 抑制ASIC-3表达引起的

痛觉传导和痛觉敏化,从而改善疼痛^[7,12,13]。本次研究比较小鼠鞘内注射不同药物不同时间点机械痛阈值结果显示,皮肤癌痛组和生理盐水组鞘内注射前后机械痛阈值均处于较低水平,而注射阿米洛利和联合注射阿米洛利及盐酸羟考酮注射液小鼠的机械痛阈值在鞘内注射药物后开始升高,注射后 60 min、120 min、180 min 的机械痛阈值都明显高于皮肤癌痛组和生理盐水组,且阿米洛利联合盐酸羟考酮注射液组升高更为明显,提示阿米洛利能够有效促进皮肤癌痛,而联合盐酸羟考酮注射液能进一步明显缓解皮肤癌痛小鼠的痛觉敏感,具有协同镇痛的作用。

CXCL13 是 CXC 类趋化因子家族中的成员,其可通过与 B 细胞表面相应受体—CXC 趋化因子受体 5 的特异性结合作用来对 B 细胞的定向趋化产生调控作用。新近研究指出,包括来源于 B 细胞淋巴结细胞基质的 CXCL13 等在内的脊髓中趋化因子基因在癌痛模型中显著上调,其中枢和外周疼痛信号通路中发挥了重要作用,可能与脊髓背角感觉传递神经元的反应性和敏感性增强有关,而且这种表达的上调会一定程度减弱吗啡的镇痛作用^[14]。c-fos 则是一种重要的即刻早期基因,属于原癌基因,可反映癌痛状态下脊髓背角神经元的活动状态。c-fos 可受到多种生理和病理性刺激而大量表达于中枢神经系统中。由于其可反映神经元激活程度,因此已经被广泛应用于许多慢性疼痛中枢神经元活动变化的观察和评价中^[15]。本次研究结果显示,与正常组比较,其余各组小鼠脊髓 CXCL13 蛋白、CXCL13 mRNA 和脊髓背角 c-fos 蛋白、c-fos mRNA 表达均上调,而阿米洛利组及阿米洛利联合盐酸羟考酮注射液组则明显低于皮肤癌痛组和生理盐水组,而且阿米洛利联合盐酸羟考酮注射液组降低更为明显。提示脊髓趋化因子 CXCL13 和脊髓背角神经元的激活可能参与了癌痛的发生和发展,而应用阿米洛利和盐酸羟考酮注射液能够减少皮肤癌痛小鼠脊髓 CXCL13、脊髓背角 c-fos 的表达水平,提示两者的镇痛作用可能与脊髓背角神经元的激活有关,但具体对两者的影响和作用机制仍需进一步探究。

综上所述,阿米洛利联合盐酸羟考酮注射液可用于皮肤癌小鼠癌痛过敏的缓解,该机制可能与两者联合可抑制脊髓和脊髓背角组织 CXCL13、c-fos 的表达有关。

参考文献

- 1 Gallagher R, Hawley P, Yeomans W. A survey of cancer pain management knowledge and attitudes of British Columbian physicians[J]. Pain Res Manag, 2016, 9(4): 188-194.
- 2 李玲玲, 梅丽, 斯谦. 规范化疼痛评估在癌痛护理中的应用[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(8): 1102-1104.
- 3 郝磊, 田洪, 牟长河, 等. 沉默 CX3CL1 基因对骨髓间充质干细胞生长及其趋化效应的影响[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(1): 34-41.
- 4 吴艳琼, 柯昌斌, 许先成, 等. 脊髓 CXCL13 在大鼠骨癌痛形成中的作用[J]. 重庆医学, 2018, 47(6): 724-727.
- 5 金梅花, 马丽, 苗丽竹, 等. 普瑞巴林抑制神经病理性疼痛大鼠脊髓背角神经细胞 c-fos 的表达[J]. 中国医师进修杂志, 2017, 40(4): 363-366.
- 6 吕志峰, 方洁, 朱建坡, 等. 地佐辛对切口痛大鼠中脑导水管周围组织神经 c-fos 表达的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2016, 36(12): 1465-1467.
- 7 胡久略, 郅琳, 张璩方, 等. 柴胡疏肝散对偏头痛大鼠 NF- κ B、C-fos 及 5-HT 的影响[J]. 科学技术与工程, 2016, 16(12): 205-210.
- 8 刘永叶, 齐泽华, 杨晓丹, 等. 盐酸羟考酮注射液联合复方苦参注射液治疗胃癌晚期癌痛疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(1): 13-15.
- 9 Möser CV, Meissner M, Laarmann K, et al. The protein kinase IKKepsilon contributes to tumour growth and tumour pain in a melanoma model[J]. Biochem Pharmacol, 2016, 103: 64-73.
- 10 杨彩艳, 柳全霞, 张妍, 等. 癌痛规范化病房中癌痛治疗药物的应用分析[J]. 中国药物应用与监测, 2016, 13(4): 235-237.
- 11 王娟, 王科明. 盐酸羟考酮注射液治疗老年癌症患者中重度癌性疼痛 50 例临床观察[J]. 实用老年医学, 2016, 39(12): 1042-1044.
- 12 Boscardin E, Alijevic O, Hummler E, et al. The function and regulation of acid-sensing ion channels (ASICs) and the epithelial Na⁺ channel (ENaC): IUPHAR Review 19[J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(18): 2671-2701.
- 13 谢荣, 王华. 鞘内应用阿米洛利对皮肤癌痛小鼠 ASIC-3 表达及痛行为影响的实验研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(7): 588-591.
- 14 刘盼梅. 趋化因子 CXCL13 对骨癌痛大鼠吗啡镇痛作用的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- 15 李颖, 张超, 汪鑫, 等. 胃牵涉皮区不同频率电刺激对大鼠胃痛及相关神经元 c-fos 表达的影响[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(8): 591-597.

(收稿日期 2019-08-14)

(本文编辑 蔡华波)