

氢气抑制核因子- κ B 通路对糖尿病周围神经病变的保护作用

焦洋 于洋 李波 于泳浩

【摘要】 目的 观察氢气对链脲霉素致糖尿病周围神经病变模型大鼠坐骨神经功能和疼痛行为学的影响,并探讨其可能的作用机制。**方法** 腹腔注射链脲霉素(65 mg/kg)建立糖尿病大鼠模型,6周后腹腔注射富氢生理盐水(5 ml/kg),连续治疗2周后观察不同处理组大鼠坐骨神经功能和疼痛行为学变化,并检测坐骨神经炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)]及核因子- κ B(NF- κ B) p65 亚基表达变化。**结果** (1)与正常对照组相比,模型制备成功第8周时模型组大鼠体质量降低、血糖水平升高(均 $P=0.000$);与模型组相比,氢气治疗组大鼠体质量和血糖水平无明显改善(均 $P>0.05$)。(2)与正常对照组相比,模型制备成功第8周时模型组大鼠坐骨神经传导速度减慢、热痛阈和机械性痛阈降低(均 $P=0.000$);而与模型组相比,氢气治疗后大鼠坐骨神经传导速度增加、热痛阈和机械性痛阈提高(均 $P=0.000$)。(3)经氢气治疗后,大鼠坐骨神经 TNF- α 和 IL-6 表达水平降低(均 $P=0.000$),NF- κ B p65 亚基阳性细胞数目减少($P=0.000$)。**结论** 糖尿病周围神经病变与炎症反应有关,而氢气可以通过抑制 NF- κ B 及其下游炎症因子的表达而发挥对糖尿病周围神经损害的保护作用。

【关键词】 神经痛; 糖尿病神经病变; 氢; NF- κ B; 肿瘤坏死因子 α ; 白细胞介素6; 疾病模型,动物

Protective effect of hydrogen on diabetic peripheral neuropathy by suppressing nuclear factor-kappaB pathway

JIAO Yang, YU Yang, LI Bo, YU Yong-hao

Department of Anesthesiology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: YU Yong-hao (Email: yuyonghao@126.com)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of hydrogen on streptozotocin (STZ) - induced diabetic rat models with peripheral neuropathy and explore the possible mechanism. **Methods** Eighteen male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into model group ($N=6$), hydrogen-treated group ($N=6$) and normal control group ($N=6$). After fasting for 12 h, experimental diabetic rat models were established by intraperitoneal injection of STZ (65 mg/kg of single dose), while normal control group only received a same dose of citrate buffer. Diabetes was confirmed with a fasting plasma glucose more than 16.67 mmol/L 48 h after STZ injection. After diabetic models were established successively, hydrogen-rich saline (5 ml/kg) was administered by intraperitoneal injection in hydrogen-treated group daily in 7th and 8th week after diabetes induction. Corresponding model and normal control groups received a same dose of normal saline. Changes of sciatic function and pain behavior in rats of different groups were measured to investigate the effect of hydrogen-rich saline. Proinflammatory cytokines, including tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6), and nuclear factor-kappaB (NF- κ B) p65 expression were then determined to clarify the possible mechanism of hydrogen-mediated protection. **Results** 1) Compared with normal control group, body weight in model group decreased significantly, while plasma glucose levels increased significantly ($P=0.000$, for all) 8 weeks after STZ induction. Hydrogen did not show any effects on body weight and plasma glucose levels of treated rat models in comparison with model group ($P=0.256, 0.821$). 2) Compared with normal control group, motor nerve conduction velocity (MNCV), heat pain threshold (HPT) and mechanical withdrawal threshold (MWT) decreased significantly in model group ($P=0.000$, for all), but

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.09.008

基金项目:天津市卫生局科技基金资助项目(项目编号:2011KZ108)

作者单位:300052 天津医科大学总医院麻醉科

通讯作者:于泳浩 (Email:yuyonghao@126.com)

increased significantly in hydrogen-treated group when compared with model group in the 8th week ($P = 0.000$, for all). 3) Hydrogen also reduced the positively expressed cells of NF- κ B p65 ($P = 0.000$) as well as levels of TNF- α and IL-6 ($P = 0.000$, for all). **Conclusion** Inflammation may participate and exaggerate painful diabetic neuropathy. Besides, hydrogen has the protective potential of ameliorating neuroinflammation and peripheral nerve injury by suppressing NF- κ B pathway and its downstream inflammatory cytokines.

【Key words】 Neuralgia; Diabetic neuropathies; Hydrogen; NF-kappa B; Tumor necrosis factor-alpha; Interleukin-6; Disease models, animal

This study was supported by Science and Technology Fund of Tianjin Health Bureau (No. 2011KZ108).

糖尿病周围神经病变(DPN)是临床常见的糖尿病难治性并发症之一,其疼痛症状包括自发性疼痛、痛觉过敏、异常性疼痛等,严重影响患者生活质量^[1-2]。有研究表明,周围神经损伤引起的疼痛症状与核因子- κ B(NF- κ B)诱发的炎症反应密切相关^[3],而高血糖可以通过激活包括NF- κ B在内的多种转录因子加重炎症反应并引起疼痛^[4]。由于糖尿病周围神经病变的分子机制尚不明确,临床上对其治疗目前仅局限于控制血糖和减轻疼痛症状^[5],亟待发现针对其分子靶点的新型药物。氢气作为近年来发现的一种新型抗氧化剂,其抗氧化和抗炎症作用已在多种疾病模型中得到确认^[6],但其在神经病理疼痛模型中的作用尚未见诸文献。在本实验中,我们以糖尿病周围神经病变大鼠为研究对象,观察富氢生理盐水对动物神经功能和疼痛学行为的影响,并探讨其可能的作用机制,以为糖尿病周围神经病变的临床治疗和氢气的临床应用提供新方向。

材料与方 法

一、实验材料

1. 实验动物及分组 清洁级 8 周龄健康雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠 18 只,体质量 200~220 g,购自军事医学科学院实验动物中心。所有动物均于通风环境下饲养,自由摄食、饮水,12 h/d 光照维持昼夜循环。适应性饲养 1 周后采用随机数字表法随机分为正常对照组(对照组)、模型组(模型组)和氢气治疗组(治疗组),每组各 6 只大鼠。

2. 试剂与药品 链脲霉素(STZ)注射液(规格:1 g/瓶)购自美国 Sigma 公司,以 1 g:100 ml 配比溶于 pH 值为 4.5 的枸橼酸缓冲液。大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒购自美国 eBioscience 公司。免疫试剂中 I 抗工作液[含兔抗大鼠 NF- κ B p65 单克隆抗体(1:400)]购自美国 Cell Signaling Technology 公司,通用型 PV-6001 免疫组织化学检测

试剂盒[含辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔 IgG II 抗工作液],以及二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

3. 实验仪器 Accu-Chek 血糖检测仪购自德国 Roche 公司。GCH-300 型高纯氢气发生器(纯度>99.99%)为天津市同普分析仪器科技有限公司产品。Keypoint 4 型肌电图诱发电位仪(输入阻抗:1000 M Ω ;共模抑制比:115 dB;噪声电压:0.6 μ V)由武汉维迪医疗科技有限公司提供。YLS-6B 智能热板仪(温度控制误差:<0.2 $^{\circ}$ C;时间显示误差:<0.02 $\times 10^{-3}$ s)为上海精密仪器仪表有限公司产品。Bio-EVF3 手持式电子 Von Frey 测痛仪(分辨率:0.10 g;精确度:0.20 g)由法国 Bioseb 公司提供。CA94089 型连续光谱酶标仪购自美国 Molecular Devices 公司。BX53 型生物显微镜购自日本 Olympus 公司。

二、实验方法

1. 糖尿病动物模型的建立 (1)糖尿病模型制备:动物入组后空腹 12 h,模型组和治疗组大鼠按照 65 mg/kg 剂量腹腔注射质量分数为 1% 的链脲霉素,对照组大鼠仅腹腔注射相同体积的枸橼酸缓冲液。(2)模型制备成功判断标准:链脲霉素注射 48 h 后经尾静脉采集血液标本检测大鼠空腹血糖水平, ≥ 16.67 mmol/L 为糖尿病模型制备成功,剔除未达标者。(3)药物治疗:治疗组大鼠于糖尿病模型制备成功后 6 周开始腹腔注射富氢生理盐水,剂量为 5 ml/kg(每日 16:00-18:00)^[7],连续治疗 2 周;对照组和模型组大鼠均注射等体积生理盐水,1 次/d,治疗 2 周。分别于治疗结束后测定各组大鼠体质量和血糖水平的变化。

2. 富氢生理盐水的制备 采用氢气发生装置,于 0.40 MPa 下使氢气溶于生理盐水中达饱和状态并维持 6 h,储存于 4 $^{\circ}$ C 冰箱备用。新鲜配制的富氢生理盐水中氢气应达 0.60 mmol/L。

3. 运动神经传导速度测定 糖尿病模型制备成

功后第 8 周,即最后一次富氢生理盐水治疗后 24 h 测定大鼠坐骨神经运动神经传导速度(MNCV)。大鼠全身麻醉、俯卧位固定,体温维持于 35~37 ℃ 以对抗麻醉降温效应。分离并显露坐骨结节和踝关节部位的坐骨神经主干,刺激电极分别置于坐骨切迹和踝内侧,记录电极置于同侧足趾第一骨间肌,参考电极置刺激电极与记录电极之间。采用刺激强度为 3 V 的单脉冲方波,记录近、远端坐骨神经动作电位潜伏期,同时测定两刺激电极与记录电极之间的距离,代入公式:运动神经传导速度(m/s) = 两刺激电极与记录电极之间距离差 / 两刺激电极动作电位潜伏期差,获得运动神经传导速度。

4. 疼痛行为学实验 糖尿病模型制备成功后第 8 周,即最后一次富氢生理盐水治疗后 24 h 进行疼痛行为学实验。(1)热痛阈测定:①热水甩尾实验。将鼠尾浸入水温为(52.50±0.50) ℃ 的热水中,记录从浸入至鼠尾翘起或出现挣扎表现的时间,共测定 3 次,每次间隔时间为 15 min,取平均值作为甩尾反应潜伏期(TFL)。若热水浸浴时间 > 15 s,鼠尾仍未翘起则剔除本研究。②热板实验。YLS-6B 智能热板仪的加热温度设定为(52±1) ℃,记录大鼠从置于热板到出现舔足、嘶叫、跳跃等受热反应的时间,共测定 3 次,每次间隔时间为 10 min,取平均值作为缩足潜伏期(PWL)。若大鼠置于热板时间 > 15 s 仍未出现上述疼痛反应,则剔除本研究。(2)机械痛阈测定:将大鼠先置于网状平面上适应 30 min,然后采用 Bio-EVF3 手持式电子 Von Frey 测痛仪测定大鼠右后足缩足阈值(PWT),以克(g)表示,共测定 3 次,每次间隔时间为 15 min,取平均值作为缩足阈值。若测痛仪压力 > 500 g 大鼠仍未出现快速缩足反应,则剔除本研究。

5. 酶联免疫吸附试验测定富氢生理盐水治疗前后炎症因子表达变化 于糖尿病模型制备成功后第 8 周且运动神经传导速度和疼痛行为学测定后,以质量分数为 10% 水合氯醛溶液(200 mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠,切取双侧坐骨神经,迅速冷冻、称质量,加入经预冷的含蛋白酶抑制剂的磷酸盐缓冲液(PBS),手动匀浆,4 ℃、12 000 × g 离心 20 min 后取上清液备用。严格按照 ELISA 试剂盒要求,分别测定坐骨神经 TNF-α 和 IL-6 表达水平。

6. 免疫组织化学染色观察坐骨神经 NF-κB p65 亚基表达变化 糖尿病模型制备成功后第 8 周,以质量分数为 10% 水合氯醛溶液(200 mg/kg)腹腔注

射麻醉大鼠,经升主动脉灌注质量分数为 4% 多聚甲醛溶液固定,切取双侧坐骨神经,石蜡包埋、组织切片(层厚 4 μm),常规脱蜡,滴加体积分数为 3% 双氧水(H₂O₂)孵育 10 min,枸橼酸缓冲液(pH 值 6.0)煮沸 10 min,血清封闭 20 min,去血清、滴加 I 抗(NF-κB p65 单克隆抗体)、4 ℃ 孵育过夜;滴加 II 抗工作液、37 ℃ 孵育 30 min, DAB 显色、苏木素复染、二甲苯透明、中性树胶封片。采用 ImaGene 3.0 软件进行图像分析,每一标本随机切取 3 张组织切片,每张切片观察 5 个不重叠视野,取平均值;以光学显微镜下观察细胞核中出现棕黄色颗粒者为阳性细胞。

三、统计分析方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据计算与分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不同处理组动物体质量、坐骨神经传导速度、疼痛行为学参数、血糖和生化指标之间的比较采用单因素方差分析,两两比较行 *q* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、氢气对大鼠体质量和血糖水平的影响

于模型制备成功后第 8 周时观察不同处理组大鼠一般情况,并测定体质量和血糖变化。与对照组相比,模型组大鼠表现为多食、多饮、多尿,体质量增长缓慢、血糖水平升高(均 $P = 0.000$);与模型组相比,氢气治疗后大鼠体质量($P = 0.256$)和血糖水平无明显改善($P = 0.821$,表 1)。

二、氢气对大鼠神经功能和疼痛行为学的影响

以大鼠坐骨神经传导速度作为衡量周围神经功能的标准,与对照组相比,模型制备成功后第 8 周时模型组大鼠表现为运动神经传导速度减慢、甩尾潜伏期和热缩足潜伏期缩短、机械性痛阈降低(均 $P = 0.000$),出现神经功能损害和痛觉过敏表现。与模型组大鼠相比,氢气治疗后大鼠运动神经传导速度增加,甩尾潜伏期、热缩足潜伏期和机械性痛阈增加(均 $P = 0.000$,表 2)。提示氢气可有效改善糖尿病大鼠运动神经传导速度和痛觉过敏症状。

三、氢气对大鼠炎症因子和 NF-κB p65 亚基表达的影响

模型制备成功后第 8 周,与对照组相比,模型组大鼠坐骨神经炎症因子(TNF-α 和 IL-6)水平升高, NF-κB p65 亚基阳性细胞数目增加(均 $P = 0.000$)。经氢气治疗后,炎症因子水平下降, NF-κB p65 亚基

表 1 不同处理组大鼠体质量和血糖水平的比较($\bar{x} \pm s$)**Table 1.** Comparison of weight and plasma glucose levels among different groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	Weight (g)	Glucose (mmol/L)
Control	6	440.00 ± 5.00	4.90 ± 1.40
Model	6	216.00 ± 4.30	23.30 ± 1.50
H ₂ -treated	6	219.00 ± 3.80	23.50 ± 1.60
F value		5128.224	303.350
P value		0.000	0.000

表 2 不同处理组大鼠神经功能和疼痛行为学实验结果的比较($\bar{x} \pm s$)**Table 2.** Comparison of MNCV and pain behavioral parameters among different groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	MNCV (m/s)	TFL (s)	PWL (s)	PWT (g)
Control	6	55.60 ± 3.20	11.00 ± 1.10	15.40 ± 1.10	88.90 ± 1.70
Model	6	29.70 ± 2.20	5.20 ± 0.70	6.10 ± 1.10	49.90 ± 1.60
H ₂ -treated	6	48.80 ± 2.10	9.90 ± 0.90	12.60 ± 1.10	77.00 ± 1.50
F value		166.525	68.056	112.876	933.904
P value		0.000	0.000	0.000	0.000

MNCV, motor nerve conduction velocity, 运动神经传导速度; TFL, trail flick latency, 甩尾反应潜伏期; PWL, paw withdrawal latency, 缩足潜伏期; PWT, paw withdrawal threshold, 缩足阈值

表 3 不同处理组大鼠炎症因子和 NF-κB p65 亚基表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)**Table 3.** Comparison of proinflammatory cytokines levels and NF-κB p65 expression among different groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	Proinflammatory cytokines (pg/mg)		NF-κB p65 (%)
		TNF-α	IL-6	
Control	6	12.94 ± 0.25	18.19 ± 0.36	5.00 ± 1.00
Model	6	24.21 ± 1.08	31.25 ± 5.99	17.00 ± 2.00
H ₂ -treated	6	16.34 ± 1.14	20.10 ± 4.31	8.00 ± 4.00
F value		237.900	16.407	32.429
P value		0.000	0.000	0.000

TNF-α, tumor necrosis factor-α, 肿瘤坏死因子-α; IL-6, interleukin-6, 白细胞介素-6; NF-κB, nuclear factor-kappaB, 核因子-κB

阳性细胞数目减少并接近对照组水平(均 $P = 0.000$; 表 3, 图 1)。表明炎症反应参与了糖尿病周围神经病变的形成, 而氢气可通过降低糖尿病大鼠坐骨神经 NF-κB 表达水平而抑制炎症反应, 对周围神经病变起到治疗作用。

讨 论

氢气为近年发现的一种新型抗氧化剂, 其作用机制不仅局限于直接清除氧自由基, 还可通过调节多种抑制炎症或过敏反应、抑制细胞凋亡的蛋白质

表达而发挥神经保护作用^[8]。有研究表明, 氢气可通过中和氧自由基和抑制 NF-κB 通路, 防止颈动脉球囊损伤术后新内膜增生, 从而减少经皮冠状动脉球囊扩张术后的再狭窄^[9]; 还可通过抑制 NF-κB/TNF-α 通路减轻血管内皮细胞炎症反应, 防止动脉粥样硬化的进展^[10]。因此, 推测氢气可以针对高血糖引起的神经炎症反应而发挥神经保护作用, 从而减轻糖尿病周围神经病变的疼痛症状及周围神经损害。

糖尿病周围神经病变以神经传导速度下降和神经血流减少为特征性表现, 一般于链脲霉素注射后 4~6 周达高峰^[11], 并可伴随出现其他类似症状如热痛敏或机械性痛敏等^[12]。在本实验中, 我们通过检测氢气治疗前后糖尿病大鼠神经功能和疼痛行为学的变化来确定其治疗作用, 并观察坐骨神经炎症因子和 NF-κB 表达变化, 以明确 NF-κB 通路在氢气治疗糖尿病周围神经病变中的作用。结果显示, 糖尿病大鼠发病后均出现体质量减轻、血糖水平升高、神经传导速度减慢及痛阈降低的表现, 而注射富氢生理盐水后其神经传导速度增加、痛阈提高, 但对体质量和血糖水平无明显作用。表明氢气对糖尿病大鼠的周围神经病变具有保护作用, 但并非通过改善糖尿病病情来实现的。糖尿病大鼠坐骨神经 TNF-α 和 IL-6 水平升高, 提示炎症反应参与了糖尿病周围神经病变的发生, 而氢气能够抑制这一病理过程, 证实了氢气的保护作用与其抗炎症反应机制有关。

高血糖通过引起氧化应激反应, 产生终末糖基化产物, 激活下游多种信号转导通路, 引起继发性脑组织损害和多种并发症^[13]。其中 NF-κB 通路被认为是介导炎症反应的中心通路。在生理条件下, NF-κB 在细胞质内受到抑制性 κB-α (IκB-α) 的作用而保持静息状态; 而在病理状态下, NF-κB 信号转导通路被激活, NF-κB p65 亚基发生核转位, 与靶基因的启动子相结合, 调节相应炎症因子的表达^[14]。其中, TNF-α 为一种主要的炎症因子, 可诱导神经细胞发生凋亡。Chauhan 等^[15]发现, TNF-α 阻断药沙利度胺可以通过抑制氧化应激反应和 NF-κB 的激活而阻止大鼠糖尿病周围神经病变的进展, 减轻其痛觉过敏症状。提示 TNF-α 参与了糖尿病神经损害的形成。IL-6 为另一种多向性的炎症因子, 可引起胰岛素抵抗和糖尿病轻度炎症反应, 通常在 NF-κB 通路激活后与 TNF-α 共同产生^[16]。有研究表明, 抑制

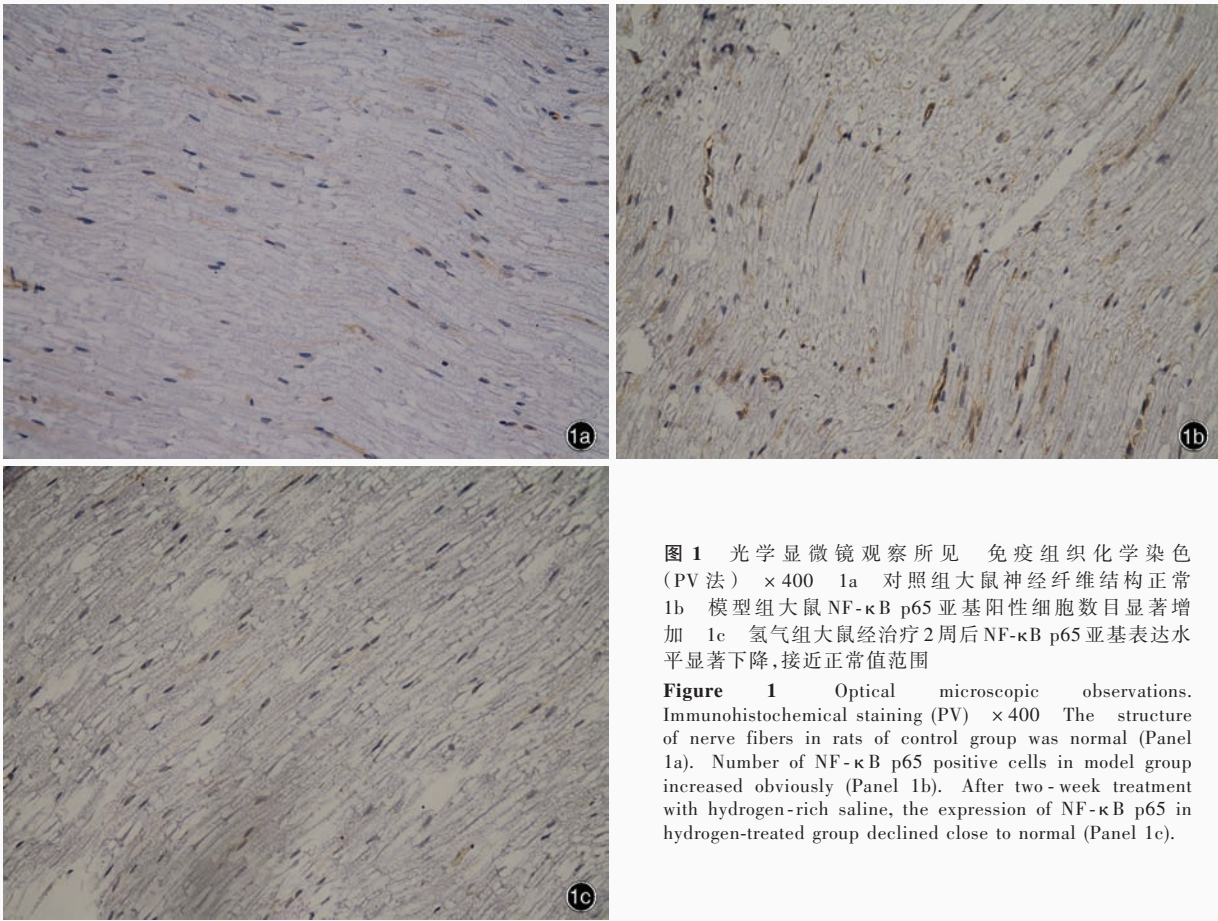


图 1 光学显微镜观察所见 免疫组织化学染色 (PV 法) $\times 400$ 1a 对照组大鼠神经纤维结构正常 1b 模型组大鼠 NF- κ B p65 亚基阳性细胞数目显著增加 1c 氢气组大鼠经治疗 2 周后 NF- κ B p65 亚基表达水平显著下降,接近正常值范围

Figure 1 Optical microscopic observations. Immunohistochemical staining (PV) $\times 400$ The structure of nerve fibers in rats of control group was normal (Panel 1a). Number of NF- κ B p65 positive cells in model group increased obviously (Panel 1b). After two-week treatment with hydrogen-rich saline, the expression of NF- κ B p65 in hydrogen-treated group declined close to normal (Panel 1c).

神经胶质细胞 NF- κ B 表达的转基因小鼠其周围神经损伤后的炎症反应和疼痛症状均显著减轻,同时 TNF- α 等炎性因子水平显著降低,说明 NF- κ B 引起的炎症反应具有致神经损害作用^[3]。而氢气可以通过抑制 NF- κ B p65 亚基表达而减轻多种疾病中的炎症反应和氧化应激损害^[7,17]。本研究免疫组织化学染色显示,经氢气治疗后糖尿病大鼠坐骨神经中原来表达升高的 NF- κ B p65 亚基及下游的 TNF- α 、IL-6 水平均显著降低,证实 NF- κ B 信号转导通路参与了糖尿病大鼠的神经炎症反应,同时提示氢气对这种损害具有神经保护作用。

综上所述,糖尿病周围神经病变的发生与炎症反应有关,而氢气可以通过抑制 NF- κ B p65 亚基及其下游炎性因子的表达而发挥对糖尿病神经损害的保护作用。

参 考 文 献

- [1] Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*, 2008, 120:1-34.

- [2] Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*, 2012, 11:521-534.
- [3] Fu ES, Zhang YP, Sagen J, Candiotti KA, Morton PD, Liebl DJ, Bethea JR, Brambilla R. Transgenic inhibition of glial NF- κ B reduces pain behavior and inflammation after peripheral nerve injury. *Pain*, 2010, 148:509-518.
- [4] Farmer KL, Li C, Dobrowsky RT. Diabetic peripheral neuropathy: should a chaperone accompany our therapeutic approach? *Pharmacol Rev*, 2012, 64:880-900.
- [5] Zeng LL, Chen SD. Advances in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2006, 6:446-448. [曾丽莉, 陈生弟. 糖尿病周围神经病变治疗进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2006, 6:446-448.]
- [6] Ohno K, Ito M, Ichihara M, Ito M. Molecular hydrogen as an emerging therapeutic medical gas for neurodegenerative and other diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2012: ID353152.
- [7] Wang Y, Jing L, Zhao XM, Han JJ, Xia ZL, Qin SC, Wu YP, Sun XJ. Protective effects of hydrogen-rich saline on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in a rat model. *Respir Res*, 2011, 12:26.
- [8] Huang CS, Kawamura T, Toyoda Y, Nakao A. Recent advances in hydrogen research as a therapeutic medical gas. *Free Radic Res*, 2010, 44:971-982.
- [9] Qin ZX, Yu P, Qian DH, Song MB, Tan H, Yu Y, Li W, Wang H, Liu J, Wang Q, Sun XJ, Jiang H, Zhu JK, Lu W, Huang L.

- Hydrogen-rich saline prevents neointima formation after carotid balloon injury by suppressing ROS and the TNF- α /NF- κ B pathway. *Atherosclerosis*, 2012, 220:343-350.
- [10] Song G, Tian H, Liu J, Zhang H, Sun X, Qin S. H₂ inhibits TNF- α -induced lectin-like oxidized LDL receptor-1 expression by inhibiting nuclear factor κ B activation in endothelial cells. *Biotechnol Lett*, 2011, 33:1715-1722.
- [11] Shaikh AS, Somani RS. Animal models and biomarkers of neuropathy in diabetic rodents. *Indian J Pharmacol*, 2010, 42: 129-134.
- [12] Wang YH, Shao FY. Misconception in diagnosis and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2006, 6:433-436.[王宇卉, 邵福源. 糖尿病周围神经病变诊断治疗的误区. *中国现代神经疾病杂志*, 2006, 6:433-436.]
- [13] Tang ZY. Basic theory and related study on the development of diabetic peripheral neuropathy. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2006, 6:437-440.[汤正义. 糖尿病周围神经病变发生发展的基础理论和相应研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2006, 6:437-440.]
- [14] Patel S, Santani D. Role of NF-kappa B in the pathogenesis of diabetes and its associated complications. *Pharmacol Rep*, 2009, 61:595-603.
- [15] Chauhan N, Taliyan R, Sharma PL. Effect of dipyron and thalidomide alone and in combination on STZ-induced diabetic neuropathic pain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2012, 385:527-538.
- [16] Cameron NE, Cotter MA. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. *Curr Drug Targets*, 2008, 9:60-67.
- [17] Wang C, Li J, Liu Q, Yang R, Zhang JH, Cao YP, Sun XJ. Hydrogen-rich saline reduces oxidative stress and inflammation by inhibit of JNK and NF- κ B activation in a rat model of amyloid-beta-induced Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2011, 491:127-132.

(收稿日期:2013-08-09)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

- 日常生活活动能力 activities of daily living(ADL)
- 三环类抗抑郁药 tricyclic antidepressants(TCAs)
- 伤害感受性疼痛 nociceptive pain
- 上皮膜抗原 epithelial membrane antigen(EMA)
- 神经病理性疼痛 neuropathic pain(NP)
- 神经病理性疼痛量表 Neuropathic Pain Scale(NPS)
- 神经病理性疼痛问卷
Neuropathic Pain Questionnaire(NPQ)
- 神经传导速度 nerve conduction velocity(NCV)
- 神经功能缺损程度评分
Nervous Function Defect Scale(NFDS)
- 实验性自身免疫性脑脊髓炎
experimental autoimmune encephalomyelitis(EAE)
- 视觉模拟评分 Visual Analogue Scale(VAS)
- 视神经脊髓炎谱系疾病
neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSDs)
- 甩尾反应潜伏期 tail flick latency(TFL)
- 髓过氧化物酶 myeloperoxidase(MPO)
- 髓鞘碱性蛋白 myelin basic protein(MBP)
- 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白
myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)
- 缩足潜伏期 paw withdrawal latency(PWL)
- 缩足阈值 paw withdrawal threshold(PWT)
- 糖尿病痛性神经病 diabetic painful neuropathy(DPN)
- 糖尿病周围神经病变 diabetic peripheral neuropathy(DPN)
- 疼痛治疗指数 Pain Management Index(PMI)
- 体感诱发电位 somatosensory-evoked potentials(SEPs)
- 体质量指数 body mass index(BMI)
- 痛性多发性神经病 pain polyneuropathy(PPN)
- 痛性周围神经病 painful peripheral neuropathy(PPN)
- 温度觉检测 thermal perception testing(TPT)
- painDETECT 问卷 painDETECT Questionnaire(PD-Q)
- 系统评价 systematic review(SR)
- 纤维肌痛综合征 fibromyalgia syndrome(FS)
- 现时疼痛强度 Present Pain Intensity(PPI)
- 小纤维神经病 small fiber neuropathy(SFN)
- 心肌梗死溶栓分级
thrombolysis in myocardial infarction(TIMI)
- 兴奋性氨基酸 excitatory amino acid(EAA)
- 血栓素 A₂ thromboxane A₂(TXA₂)
- 腰椎术后疼痛综合征 failed back surgery syndrome(FBSS)
- 一氧化氮合酶 nitric oxide synthase(NOS)
- 遗传性感神经病 hereditary sensory neuropathy(HSN)
- 遗传性感自主神经病
hereditary sensory and autonomic neuropathy(HSAN)
- 遗传性神经痛性肌萎缩
hereditary neuralgic amyotrophy(HNA)
- 遗传性运动感觉神经病
hereditary motor and sensory neuropathy(HMSN)
- 乙二胺四乙酸 ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)
- 意向处理 intention to treat(ITT)
- 运动单位动作电位 motor unit action potential(MUAP)
- 振动觉检测 vibratory perception testing(VPT)
- 中国知识基础设施工程
China National Knowledge Infrastructure(CNKI)
- 中脑导水管周围灰质 periaqueductal gray(PAG)
- 肿瘤坏死因子- α tumor necrosis factor-alpha(TNF- α)
- 周围神经病 peripheral neuropathy(PN)
- 总胆固醇 total cholesterol(TC)
- 组织多肽抗原 tissue polypeptide antigen(TPA)