

本文引文格式:南丽婷,吴丹,李莎莎,等.碘乙酸钠鼠爪炎性痛模型的建立及TRPV1介导的痛敏机制的研究[J].右江民族医学院学报,2022,44(2):205-210.

【论著与临床报道】

碘乙酸钠鼠爪炎性痛模型的建立及 TRPV1 介导的痛敏机制的研究

南丽婷¹, 吴丹¹, 李莎莎¹, 余双全²

- (1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院基础医学院生理学教研室, 广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨鼠爪注射碘乙酸钠创建炎性痛动物模型的可行性以及研究 TRPV1 介导的碘乙酸钠炎性痛大鼠痛敏机制。方法 低、中、高剂量碘乙酸钠组大鼠左后肢足底分别注射含碘乙酸钠 0.11 mg、0.33 mg、1 mg 的溶液 100 μ l, 观察注射后大鼠热痛阈值、机械痛阈值和足负重等痛觉行为学指标以及鼠爪体积的变化。分别给予瞬时受体电位香草酸亚型 1(transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1) 的拮抗剂辣椒平和 TRPV1 的激动剂辣椒素去阻断和激活 TRPV1, 以观察 TRPV1 在碘乙酸钠诱导的炎性痛的发生发展中的作用。结果 与对照组相比, 高剂量碘乙酸钠可成功降低大鼠的热痛阈值、机械痛阈值和足负重, 痛敏时程长达 4~6 d; 碘乙酸钠注射鼠爪肿胀程度明显; 碘乙酸钠注射后第 2 天, 给予辣椒平能有效缓解碘乙酸钠诱导的热痛阈值、机械痛阈值和足负重的减小程度; 给予辣椒素后, 与正常大鼠相比, 碘乙酸钠炎性痛大鼠的舔爪及抬爪等保卫性行为显著增多。结论 碘乙酸钠注射鼠爪后, 可导致大鼠发生痛觉过敏, 由此制作出了一种新型的慢性炎性痛动物模型; TRPV1 可能参与介导碘乙酸钠诱导的痛觉过敏。

关键词: 炎性痛模型; 碘乙酸钠; 瞬时受体电位香草酸亚型 1

中图分类号: R684 文献标识码: A 文章编号: 1001-5817(2022)02-0205-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.02.013

Establishment of inflammatory pain induced by intraplantar injection of sodium monoiodoacetate in rats and study on TRPV1-mediated mechanism underlying the hyperalgesia

Nan Liting¹, Wu Dan¹, Li Shasha¹, Yu Shuangquan²

- (1. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
2. Department of Physiology, School of Basic Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To explore the feasibility of establishment of inflammatory pain induced by intraplantar injection of sodium monoiodoacetate (MIA) in rats and to study TRPV1-mediated mechanism underlying the hyperalgesia. **Methods** The left paw of rats in groups of low, medium, and high doses MIA were injected with 100 μ l of solutions containing 0.11 mg, 0.33 mg, and 1 mg of MIA, respectively. The paw withdrawal thermal latency, paw withdrawal mechanical threshold, dynamic weight bearing, and paw volume of rats after MIA injection were measured. The role of TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type 1) in MIA-induced hyperalgesia was examined by blocking and activating TRPV1 by using capsazepine, a TRPV1 antagonist, and capsaicin, a TRPV1 agonist, respectively. **Results** Compared with the control group, high dose MIA successfully reduced the paw withdrawal thermal latency, paw withdrawal mechanical threshold, and dynamic weight bearing of rats for 4~6 days; the swelling degree of rat paws was obvious on the second day after MIA injection; the MIA-induced decreases in the paw withdrawal thermal latency, paw withdrawal mechanical threshold, and dynamic weight bearing were largely alleviated by capsazepine on the second day after MIA injection; compared with normal rats, capsaicin induced more guarding behavior (paw licking and paw lifting)

基金项目:右江民族医学院科研项目(yy2016bsky01)

第一作者简介:南丽婷(1994-),女,在读硕士研究生,研究方向:慢性疼痛,E-mail:542341933@qq.com

通讯作者简介:余双全(1965-),男,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:慢性疼痛,E-mail:yushuangquan@sina.com

in rats with MIA. **Conclusion** A novel chronic inflammatory pain animal model is established by the occurrence of hyperalgesia after intraplantar injection of sodium monoiodoacetate in rats and the hyperalgesia is possibly mediated partially by TRPV1.

Key words: inflammation pain animal model; sodium iodoacetate; TRPV1

刺激性化学物质注射法是建立炎性痛模型广泛采用的方法之一,其中鼠爪注射引起炎性痛的物质包括福尔马林^[1]、角叉菜胶^[2]、完全弗式佐剂^[3]、蜜蜂毒^[4]、松节油^[5]等;膝关节部位注射引起炎性痛的物质包括碘乙酸钠(sodium monoiodoacetate, MIA)^[6]、木瓜蛋白酶^[7]等。鉴于骨关节腔注射碘乙酸钠可成功诱导骨关节炎痛的发生,我们推想,鼠爪注射碘乙酸钠是否能诱导鼠爪产生炎症和炎性痛?如果出现炎症和炎性痛,该痛敏状态持续时间多久?这种炎性痛模型与现有的其他鼠爪炎性痛模型相比有何特点?该炎性痛模型痛敏产生及维持的机制是什么?

瞬时受体电位香草酸亚型 1(transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1)是一种非选择性阳离子通道^[8],参与慢性疼痛的发生发展^[9-10]。已有报道表明 TRPV1 介导福尔马林诱导的炎性痛^[11]、角叉菜胶诱导的炎性痛^[12]、完全弗式佐剂诱导的炎性痛^[13]。由此我们提出假设,TRPV1 有可能参与介导碘乙酸钠诱导鼠爪部位炎性痛的痛觉过敏。我们将通过给予 TRPV1 的拮抗剂辣椒平和激动剂辣椒素,研究 TRPV1 在碘乙酸钠模型痛敏中的作用。

1 材料与方法

1.1 动物 清洁级雄性 Wistar 大鼠 144 只,体重 210~250 g,购自长沙市天勤生物技术有限公司。动物自由饮食,控制温度 23~26 °C 和湿度 50%~60%。所有动物实验均遵守相关伦理审批要求。

1.2 试剂 碘乙酸钠(上海联硕生物科技有限公司,批号:64-69-7),辣椒素(MCE 公司,批号:HY-10448),辣椒平(MCE 公司,批号:HY-15640)。

1.3 碘乙酸钠溶液注射创建新型炎症疼痛动物模型 对大鼠使用 4%异氟烷诱导麻醉,之后用 2%异氟烷维持麻醉,在麻醉状态下给大鼠左后爪足底皮下注射 3 个浓度的碘乙酸钠溶液,注射体积都是 100 μ l,注射液中分别含碘乙酸钠 0.11 mg、0.33 mg 和 1 mg。对照组左后爪足底皮下注射 100 μ l 生理盐水。

1.4 动物分组 用于造模实验的大鼠分成低剂量 MIA 组(MIA 0.11 mg/100 μ l)、中剂量 MIA 组(MIA 0.33 mg/100 μ l)、高剂量 MIA 组(MIA 1 mg/100 μ l)和对照组(生理盐水 100 μ l)等 4 组,每组 8 只,共 32 只。MIA 注射方法是大鼠左后爪足底皮下注射 MIA。造模实验中每只大鼠均测量其热痛、机械痛、足负重和爪体积。用于辣椒平(capsazepine, CPZ)实

验的大鼠分成低剂量 CPZ 组(MIA 1 mg/100 μ l + CPZ 3 μ g/100 μ l)、中剂量 CPZ 组(MIA 1 mg/100 μ l + CPZ 10 μ g/100 μ l)、高剂量 CPZ 组(MIA 1 mg/100 μ l + CPZ 30 μ g/100 μ l)和对照组(MIA 1 mg/100 μ l + 生理盐水 100 μ l)等 4 组,即 3 种指标 4 个剂量,每组 8 只,共 96 只。CPZ 注射方法是在大鼠左后爪足底皮下注射高剂量碘乙酸钠(1 mg/100 μ l)后第 2 天,大鼠左后爪足底皮下注射 CPZ。辣椒平实验使用不同大鼠分别测量其热痛、机械痛、足负重。用于辣椒素实验的大鼠分成碘乙酸钠组(MIA 1 mg/100 μ l)和对照组(生理盐水 100 μ l)等 2 组,每组 8 只。辣椒素注射方法是在大鼠左后爪足底皮下注射高剂量碘乙酸钠(1 mg/100 μ l)后第 2 天,大鼠左后爪足底皮下注射辣椒素。

1.5 鼠爪容积测量 造模后第 2 天用足趾容积测量仪(成都泰盟软件有限公司,型号:PV-200)测量鼠爪容积,3 次测量的平均值作为测量值。

1.6 热刺激缩爪潜伏期(paw withdrawal latency to radiant heat)测定 采用足底热辐射测痛仪(Ugo Basile,型号:37370)测量大鼠后爪热刺激缩爪反应潜伏期,反映热痛。将大鼠置于透明观察箱内,大鼠安静后,仪器发射红外光,经玻璃板直接照射大鼠后足底,记录从开始照射至出现逃避性缩爪反应的时间,作为热痛阈(s)。测试前连续 3 d 适应性训练。测试时,取 3 次测量(间隔 5 min)的平均值作为热痛阈值。

1.7 机械刺激缩爪反射阈值(paw withdrawal threshold to mechanical force)测定 采用动态足底测痛仪(Ugo Basile,型号:37400)测量大鼠后爪机械刺激缩爪反应阈值,反映机械痛。将大鼠置于底部为铁丝网的透明观察箱内,大鼠安静后,用纤丝刺激大鼠后爪足底,刺激强度逐渐增大,记录大鼠出现逃避性缩爪反应的刺激强度,作为机械痛阈(g)。测试前连续 3 d 适应性训练。测试时,取 3 次测量(间隔 5 min)的平均值作为机械痛阈值。

1.8 足负重试验(dynamic weight bearing) 采用双足平衡测痛仪(成都泰盟,型号:PH-200)测量大鼠足负重,反映自发性疼痛。将大鼠放入黑色有机玻璃测试盒中,大鼠双足分别立在压力传感器面板上。采集大鼠 5 s 内的左、右足各自承重值。测试前连续 3 d 适应性训练。测试时,取 3 次测量(间隔 5 min)的平均值,换算成致炎测后肢承重占双后肢全部承重的百分

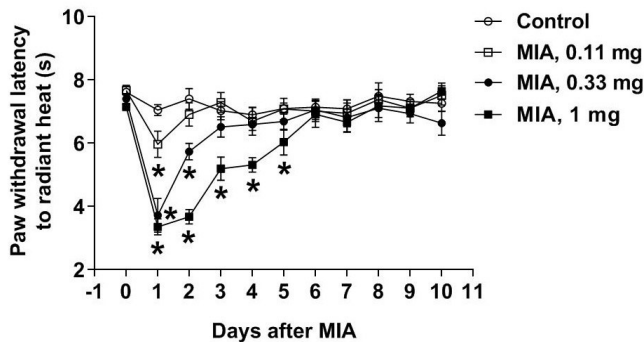
比(足负重值,% weight on ipsilateral hindpaw)。

1.9 辣椒素诱导的保卫性行为(guarding behavior)的观察 大鼠鼠爪足底皮下注射辣椒素(4.5 μg/50 μl)后立即放入透明观察箱中,让其自由活动,记录大鼠 5 min 内的保卫性行为(持续拾爪、舔爪、快速拾爪放爪)持续时间,大鼠每次快速拾爪放爪换算成拾爪时间 0.5 s。

1.10 统计学方法 应用 SPSS 23.0 软件进行数据统计分析,计量资料数据采用均数±标准误($\bar{x} \pm se$)表示,组间比较均采用 *t* 检验分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠爪内注射碘乙酸钠产生热痛敏 与对照组(注射生理盐水 100 μl)相比,低、中、高剂量碘乙酸钠组的热痛阈值均出现降低,此降低效应呈剂量依赖关系。热痛阈降低在低剂量碘乙酸钠组维持 1 d;注射 MIA 后第 1 天,低 MIA 组(5.97±0.41) s vs 对照组(7.05±0.17) s ($P < 0.05$);热痛阈降低在中剂量碘乙酸钠组维持 2 d;注射 MIA 后第 1 天和第 2 天,中 MIA 组 vs 对照组分别是(3.73±0.54) s vs (7.05±0.17) s 和(5.74±0.26) s vs (7.41±0.33) s ($P < 0.05$);热痛阈降低在高剂量碘乙酸钠组维持 5 d;注射 MIA 后第 1 天、第 2 天、第 3 天、第 4 天、第 5 天,高 MIA 组 vs 对照组分别是(3.36±0.25) s vs (7.05±0.17) s、(3.68±0.23) s vs (7.41±0.33) s、(5.20±0.37) s vs (7.03±0.29) s、(5.32±0.23) s vs (6.91±0.23) s、(6.04±0.41) s vs (7.10±0.18) s ($P < 0.05$),见图 1。

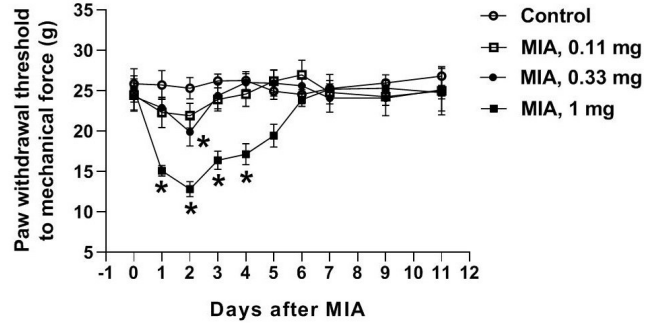


注:MIA 指碘乙酸钠,各组动物数=8;与同时时间点的对照组相比,*表示 $P < 0.05$ 。

图 1 大鼠爪内注射碘乙酸钠对热痛阈的影响

2.2 大鼠爪内注射碘乙酸钠产生机械痛敏 与对照组(注射生理盐水 100 μl)相比,低剂量和中剂量碘乙酸钠组的机械痛阈值没有明显变化,但高剂量碘乙酸钠组的机械痛阈值明显降低,这种降低效应长达 4 d;

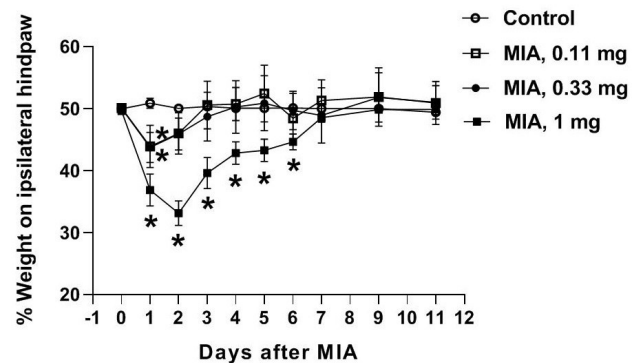
注射 MIA 后第 1 天、第 2 天、第 3 天、第 4 天,高 MIA 组 vs 对照组分别是(15.09±0.66) g vs (25.72±1.77) g、(12.80±0.93) g vs (25.30±1.34) g、(16.40±1.14) g vs (26.22±0.86) g、(17.13±1.30) g vs (26.27±1.11) g ($P < 0.05$),见图 2。



注:MIA 指碘乙酸钠,各组动物数=8;与同时时间点的对照组相比,*表示 $P < 0.05$ 。

图 2 大鼠爪内注射碘乙酸钠对机械痛阈的影响

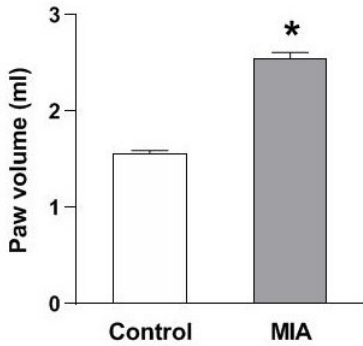
2.3 大鼠爪内注射碘乙酸钠降低足负重 与对照组(注射生理盐水 100 μl)相比,低、中、高剂量碘乙酸钠组的足负重均出现降低。此降低效应在低剂量和中剂量碘乙酸钠组皆维持 1 d;注射 MIA 后第 1 天,低 MIA 组(43.92±3.43)% vs 对照组(50.88±0.79)%、中 MIA 组(43.73±2.45)% vs 对照组(50.88±0.79)% ($P < 0.05$);此降低效应在高剂量碘乙酸钠组维持 6 d;注射 MIA 后第 1 天、第 2 天、第 3 天、第 4 天、第 5 天、第 6 天,高 MIA 组 vs 对照组分别是(36.85±2.60)% vs (50.88±0.79)%、(33.13±1.98)% vs (50.03±0.25)%、(39.60±2.51)% vs (50.33±0.40)%、(42.85±1.83)% vs (50.07±0.51)%、(43.25±1.81)% vs (50.09±0.33)%、(44.64±1.27)% vs (50.09±0.24)% ($P < 0.05$),见图 3。



注:MIA 指碘乙酸钠,各组动物数=8;与同时时间点的对照组相比,*表示 $P < 0.05$ 。

图 3 大鼠爪内注射碘乙酸钠对足负重的影响

2.4 大鼠爪内注射碘乙酸钠增加爪体积 与对照组(注射生理盐水 100 μl)相比,高剂量碘乙酸钠组(MIA剂量是 1 mg/100 μl)大鼠鼠爪体积增加明显:注射 MIA 后第 2 天,高 MIA 组(2.55 ± 0.07)ml vs 对照组(1.56 ± 0.03) ml($P < 0.05$),见图 4。

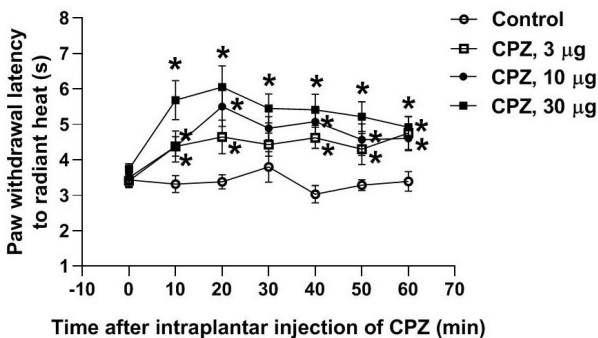


注:MIA 指碘乙酸钠,各组动物数=8;

与对照组相比,*表示 $P < 0.05$ 。

图4 大鼠爪内注射碘乙酸钠对爪体积的影响

2.5 辣椒平可反转碘乙酸钠诱导的热痛阈值降低 注射高剂量碘乙酸钠(1 mg/100 μl)后第 2 天,爪内注射 TRPV1 受体特异性拮抗剂辣椒平(capsazepine, CPZ,低剂量、中剂量、高剂量分别是 3 $\mu\text{g}/100 \mu\text{l}$ 、10 $\mu\text{g}/100 \mu\text{l}$ 、30 $\mu\text{g}/100 \mu\text{l}$),产生长达 1 h 以上的热痛镇痛效应,且此效应呈现剂量依赖关系。与对照组(生理盐水,NS,100 μl)相比,高剂量辣椒平组对碘乙酸钠诱导的热痛的反转作用最为明显:注射 CPZ 后第 10 min、20 min、30 min、40 min、50 min、60 min,高 CPZ 组 vs NS 组分别是(5.68 ± 0.55) s vs (3.31 ± 0.24) s、(6.05 ± 0.60) s vs (3.38 ± 0.20) s、(5.45 ± 0.41) s vs (3.80 ± 0.44) s、(5.41 ± 0.44) s vs (3.03 ± 0.25) s、(5.21 ± 0.42) s vs (3.28 ± 0.15) s、(4.92 ± 0.30) s vs (3.39 ± 0.28) s($P < 0.05$),见图 5。



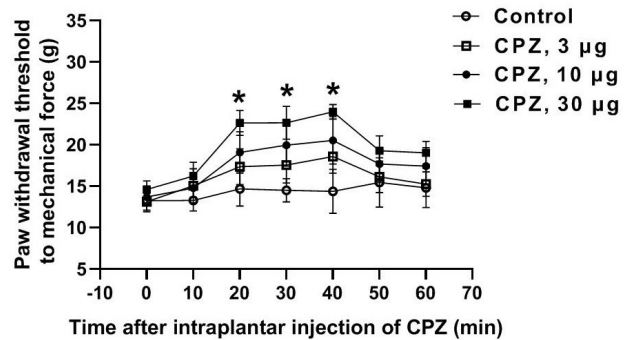
注:CPZ 指辣椒平,各组动物数=8;与同时时间点的

对照组相比,*表示 $P < 0.05$ 。

图5 大鼠爪内注射辣椒平对碘乙酸钠诱导的热痛敏的影响

2.6 辣椒平可反转碘乙酸钠诱导的机械痛阈值降低

注射高剂量碘乙酸钠(1 mg/100 μl)后第 2 天,爪内注射 TRPV1 受体特异性拮抗剂辣椒平(低、中、高剂量分别是 3 $\mu\text{g}/100 \mu\text{l}$ 、10 $\mu\text{g}/100 \mu\text{l}$ 、30 $\mu\text{g}/100 \mu\text{l}$),产生持续 20 min 左右的机械痛镇痛效应,且此效应呈现剂量依赖关系。与对照组(生理盐水,NS,100 μl)相比,高剂量辣椒平组对碘乙酸钠诱导的机械痛的反转作用最为明显:注射 CPZ 后第 20 min、30 min、40 min,高 CPZ 组 vs NS 组分别是(22.63 ± 1.49) g vs (14.70 ± 2.08) g、(22.66 ± 1.97) g vs (14.52 ± 1.40) g、(23.98 ± 0.89) g vs (14.38 ± 2.65) g($P < 0.05$),见图 6。

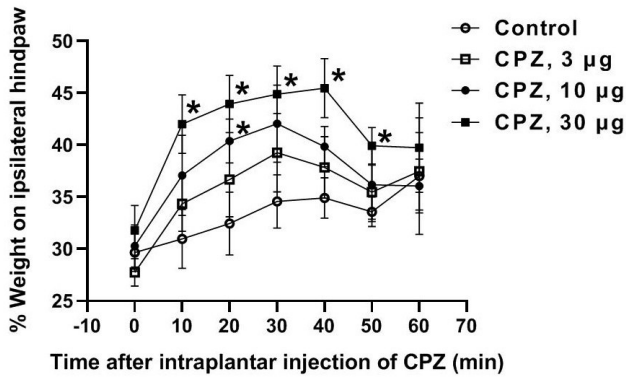


注:CPZ 指辣椒平,各组动物数=8;与同时时间点的

对照组相比,*表示 $P < 0.05$ 。

图6 大鼠爪内注射辣椒平对碘乙酸钠诱导的机械痛敏的影响

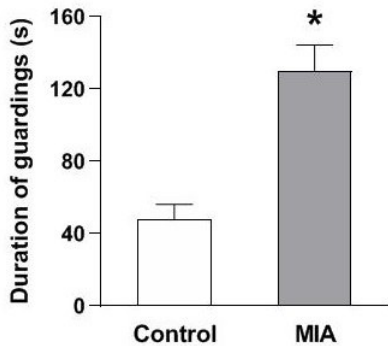
2.7 辣椒平可反转碘乙酸钠诱导的足负重降低 注射高剂量碘乙酸钠(1 mg/100 μl)后第 2 天,爪内注射 TRPV1 受体特异性拮抗剂辣椒平(低剂量、中剂量、高剂量分别是 3 $\mu\text{g}/100 \mu\text{l}$ 、10 $\mu\text{g}/100 \mu\text{l}$ 、30 $\mu\text{g}/100 \mu\text{l}$),足负重出现加重,且此效应呈现剂量依赖关系。与对照组(生理盐水,NS,100 μl)相比,低剂量辣椒平不改变碘乙酸钠诱导的足负重降低;中剂量辣椒平对碘乙酸钠诱导的足负重降低产生短暂的缓解作用:注射 CPZ 后第 20 min,中 CPZ 组(40.39 ± 2.11)% vs NS 组(32.44 ± 3.03)% ($P < 0.05$);高剂量辣椒平对碘乙酸钠诱导的足负重降低产生明显的反转作用:注射 CPZ 后第 10 min、20 min、30 min、40 min、50 min,高 CPZ 组 vs NS 组分别是(42.02 ± 2.83)% vs (30.96 ± 2.85)%、(43.95 ± 2.75)% vs (32.44 ± 3.03)%、(44.88 ± 2.72)% vs (34.58 ± 2.58)%、(45.47 ± 2.84)% vs (34.91 ± 1.93)%、(39.93 ± 1.75)% vs (33.57 ± 1.43)% ($P < 0.05$),见图 7。



注:CPZ 指辣椒平,各组动物数=8;与同时时间点的对照组相比,*表示 $P < 0.05$ 。

图 7 大鼠爪内注射辣椒平对碘乙酸钠诱导的自发性疼痛的影响

2.8 辣椒素对碘乙酸钠炎性痛大鼠保卫性行为的影响 鼠爪注射 TRPV1 激动剂辣椒素 ($4.5 \mu\text{g}/50 \mu\text{l}$) 后,碘乙酸钠组 ($1 \text{mg}/100 \mu\text{l}$) 大鼠保卫性行为(拾爪、舔爪)累计时间显著高于对照组:MIA 组 vs 对照组 (130.38 ± 14.09) s vs (48.00 ± 8.35) s ($P < 0.05$), 见图 8。



注:MIA 指碘乙酸钠,各组动物数=8;与对照组相比,*表示 $P < 0.05$ 。

图 8 大鼠爪内注射碘乙酸钠对辣椒素诱导的保卫性行为的影响

3 讨论

本次研究表明碘乙酸钠鼠爪注射可产生长达 5 d 的热痛、长达 4 d 的机械痛和长达 6 d 的自发性痛;碘乙酸钠注射后,鼠爪变得肿胀;辣椒平有效缓解碘乙酸钠诱导的热痛、机械痛和自发性痛;辣椒素刺激后,碘乙酸钠炎性痛大鼠的疼痛行为明显增加。

不同时期的炎性痛模型可分别用来研究临床上相对应的不同时期的慢性痛。目前鼠爪部位注射化学物质诱导的慢性炎性痛模型中,痛敏状态持续一两天的短程慢性炎性痛模型有蜜蜂毒模型^[14],痛敏状态持续 1 周左右的中程慢性炎性痛模型有松节油模型^[5],痛敏状态持续两周以上的长程慢性炎性痛模型有完全弗

式佐剂模型^[3]。本实验通过鼠爪注射碘乙酸钠,观察到持续 4~6 d 的热痛过敏、机械痛过敏和自发性痛,从而在痛敏时程位于一周左右的中程慢性炎性痛动物模型中增加了一种新型的鼠爪炎性痛模型。

这种新型鼠爪炎性痛模型的痛敏程度显著:热痛阈值降低 50%,机械痛阈值降低 49%,足负重降低至 33%;与之比较,同属中程慢性炎性痛的松节油炎性痛模型的热痛阈值降低 55%^[5],机械痛阈值降低 78%^[5],足负重降低至 24%^[15]。可以看出,碘乙酸钠鼠爪炎性痛模型在疼痛时程、疼痛程度方面可以比拟现有的慢性炎性痛模型。不仅如此,由于碘乙酸钠来源方便,使得该模型具有经济实用的优势。这个新型模型将为慢性疼痛的研究在慢性动物炎性痛模型的选择方面增加一个选项。接下来我们探讨碘乙酸钠鼠爪炎性痛的痛敏机制。TRPV1 是一种在初级感觉神经元中大量表达的阳离子通道^[11],有报道揭示 TRPV1 介导福尔马林诱导的炎性痛、角叉菜胶诱导的炎性痛^[12]、完全弗式佐剂诱导的炎性痛^[13]。TRPV1 是否也介导碘乙酸钠鼠爪炎性痛?我们从拮抗和激活 TRPV1 两个方面去了解 TRPV1 在碘乙酸钠鼠爪炎性痛中的作用。在碘乙酸钠炎性痛大鼠鼠爪部位注射 TRPV1 拮抗剂辣椒平后,无论是诱发痛(热痛敏、机械痛敏)还是自发性痛(足负重)都得到缓解,这些结果提示 TRPV1 参与了碘乙酸钠诱导的诱发痛和自发性痛。碘乙酸钠炎性痛大鼠鼠爪部位给予 TRPV1 激动剂辣椒素后,注射侧大鼠鼠爪产生了更多的痛觉行为(即以拾爪舔爪为特征的保卫性行为,表现为拾爪时间明显增多),这种加剧的 TRPV1 激动反应提示 TRPV1 表达水平在碘乙酸钠注射大鼠鼠爪后可能发生上调,而 TRPV1 的上调则暗示 TRPV1 在碘乙酸钠诱导的炎性痛的发生发展中起重要作用。以上结果提示碘乙酸钠诱导的痛觉过敏至少部分是由 TRPV1 介导的。

总之,通过鼠爪注射碘乙酸钠可以成功建立一种新型中程慢性炎性痛模型,这种模型为慢性疼痛研究领域提供了一种造模简单、经济实用的实验动物模型。碘乙酸钠鼠爪炎性痛的发生发展至少部分是由 TRPV1 介导的。

参考文献:

- [1] Zhu XC, Yue LH, Fan CR, et al. Mechanism of Cdk5-synaptophysin-SNARE pathway in acute and chronic inflammatory pain [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(3): 1075-1084.
- [2] Ilari S, Dagostino C, Malafoglia V, et al. Protective effect of antioxidants in nitric Oxide/COX-2 interaction during inflammatory pain: the role of nitration [J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(12): 1284.

- [3] Biet M, Dansereau MA, Sarret P, et al. The neuronal potassium current I(A) is a potential target for pain during chronic inflammation [J]. *Physiol Rep*, 2021, 9 (16): e14975.
- [4] Lariviere WR, Melzack R. The bee venom test: a new tonic-pain test [J]. *Pain*, 1996, 66(2-3): 271-277.
- [5] Ma QP, Woolf CJ. Basal and touch-evoked fos-like immunoreactivity during experimental inflammation in the rat [J]. *Pain*, 1996, 67(2-3): 307-316.
- [6] Yamanashi Y, Ohmichi M, Ohmichi Y, et al. Efficacy of Methotrexate on Rat Knee Osteoarthritis Induced by Monosodium Iodoacetate [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 3247-3259.
- [7] Cheng F, Yan FF, Liu YP, et al. Dexmedetomidine inhibits the NF-kappaB pathway and NLRP3 inflammasome to attenuate papain-induced osteoarthritis in rats [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 649-659.
- [8] Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway [J]. *Nature*, 1997, 389(6653): 816-824.
- [9] Uta D, Yoshimura M, Koga K. Chronic pain models amplify transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) receptor responses in adult rat spinal dorsal horn [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 160: 107753.
- [10] Sondermann JR, Barry AM, Jahn O, et al. Vt1b promotes TRPV1 sensitization during inflammatory pain [J]. *Pain*, 2019, 160(2): 508-527.
- [11] Martínez-Rojas VA, Barragán-Iglesias P, Rocha-González HI, et al. Role of TRPV1 and ASIC3 in formalin-induced secondary allodynia and hyperalgesia [J]. *Pharmacol Rep*, 2014, 66(6): 964-971.
- [12] Kang SY, Seo SY, Bang SK, et al. Inhibition of Spinal TRPV1 Reduces NMDA Receptor 2B Phosphorylation and Produces Anti-Nociceptive Effects in Mice with Inflammatory Pain [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (20): 11177.
- [13] Fang JF, Du JY, Xiang XE, et al. SNI and CFA induce similar changes in TRPV1 and P2X3 expressions in the acute phase but not in the chronic phase of pain [J]. *Exp Brain Res*, 2021, 239(3): 983-995.
- [14] Chen J, Luo C, Li HL, et al. Primary hyperalgesia to mechanical and heat stimuli following subcutaneous bee venom injection into the plantar surface of hindpaw in the conscious rat: a comparative study with the formalin test [J]. *Pain*, 1999, 83(1): 67-76.
- [15] Colditz IG, Paull DR, Lloyd JB, et al. Efficacy of meloxicam in a pain model in sheep [J]. *Aust Vet J*, 2019, 97 (1-2): 23-32.

收稿日期: 2022-02-19; 修回日期: 2022-03-06

(上接第 204 页)

- [27] Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells [J]. *Chem Biol*, 2008, 15(3): 234-245.
- [28] Williams GB, Elder EM, Sussman M. Modulation of the cAMP relay in Dictyostelium discoideum by ammonia and other metabolites: possible morphogenetic consequence [J]. *Dev Biol*, 1984, 105(2): 377-388.
- [29] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [30] Lubos E, Loscalzo J, Handy DE. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(7): 1957-1997.
- [31] 程峰, 张庸, 王祥, 等. 谷胱甘肽过氧化物酶 GPX4 在铁死亡中的作用与机制研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(7): 1254-1258.
- [32] Stockwell BR, Jiang X, Gu W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(6): 478-490.

收稿日期: 2022-02-17; 修回日期: 2022-02-22