

氯胺酮对神经病理性疼痛大鼠的影响

王慧明, 麻伟青

(成都军区昆明总医院麻醉科, 云南 昆明 650032)

[摘要] **目的** 研究氯胺酮对神经病理性疼痛大鼠的影响。 **方法** 24只SD大鼠, 体重160~200g, 随机分为对照组(C组)、氯胺酮组(K组)和假手术组(S组), 每组8只。S组仅分离但不结扎L₅脊神经, 其余2组建立脊神经结扎(SNL)模型。K组分别于SNL后每天腹腔内注射氯胺酮10mg/kg, 直至观察时点。S组和C组注射相同体积的生理盐水。各组分别于术前1d, 术后3d、5d、7d、14d测定大鼠热辐射照射下缩爪反射的潜伏时间(paw withdrawal latency, PWL)为热痛阈。 **结果** 与术前及S组比较, C组、K组术后3d热痛阈显著降低($P < 0.05$)。与C组比较, K组术后3d、5d、7d、14d热痛阈显著升高($P < 0.05$)。 **结论** 腹腔内注射氯胺酮可抑制大鼠神经病理性疼痛。

[关键词] 神经病理性疼痛; 氯胺酮; 大鼠

[中图分类号] R614 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706(2012)12-0030-03

Effects of Ketamine on Rats with Neuropathic Pain

WANG Hui-ming, MA Wei-qing

(Dept. of Anesthesiology, Kunming General Hospital of Chengdu Military Command,
Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of ketamine on spinal nerve ligation (SNL) induced neuropathic pain in rats. **Methods** 24 healthy adult SD rats weight 160-200g were randomly divided into 3 group ($n = 8$); sham operation group (S), SNL group (C) and ketamine group (K). In group (S), the spinal nerve were exposed but not ligated in other groups, the spinal nerve were ligated. From the the third day after operation, 10 mg/kg ketamine were injected intraperitoneally in group K, the same volume normal saline was injected intraperitoneally respective in group C and S. The themal pain threshold were measured at the today before operation and 3d, 5d, 7d, 14d after operation. **Results** Compared with group S, the PWL in group C and group K were significantly reduced. Compared with group C, the PWL after operation 5 d, 7 d, 14 d were increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** Intraperitoneal administration of ketamine can alleviate the neuralgia in rats.

[Key words] Neuropathic pain; Ketamine; Rat

慢性神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是外周或中枢神经系统病变或损伤所致的疼痛。常有原发损伤及病灶已愈合, 也没发现组织损伤, 但疼痛仍然持续存在。神经病理性疼痛在临床上较为多见, 因其发病机制复杂, 常规镇痛药如阿片类镇痛药和非甾体类抗炎药均无明显疗效^[1], 故神经病理性疼痛是一种严重影响人类健康的疾病。在临床

上至今缺乏有效的治疗方法。

患者对疼痛的描述有烧灼样、电击样或穿刺样等疼痛。近年来为之建立了许多和临床疼痛类似的动物模型, 使人类对神经病理性疼痛的了解取得了较大进展。本研究主要观察大鼠脊神经节扎 (spinal nerve ligation, SNL) 后建立神经病理性疼痛后鞘内注射氯胺酮对大鼠神经病理性疼痛的影响。

[基金项目] 云南省应用基础研究基金资助项目 (2011FZ319)

[作者简介] 王慧明 (1964~), 男, 云南昆明市人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事临床麻醉及疼痛工作。

1 材料与方法

1.1 实验仪器

AI-HSO163 热辐射仪, 长沙斯泰林公司.

1.2 动物模型制备与分组

健康纯种雄性 Sprague - Dawley (SD) 大鼠 (昆明总医院动物科提供) 24 只, 体重 160 ~ 240 g, 随机分为 3 组: 对照组 (C 组, $n = 8$)、假手术组 (S 组, $n = 8$)、氯胺酮组 (K 组, $n = 8$). 用 10% 水合氯醛 350 ~ 400 mg/kg 腹腔注射麻醉后, 按 Kim 和 Chung^[2]的方法制作模型, 麻醉成功后把大鼠置于俯卧位, 背部剪毛后切开皮肤, 钝性分离左侧椎旁肌肉, 暴露第五脊神经, 用 6 号丝线结扎紧. 止血、逐层缝合并注射抗生素防止感染. 假手术组只暴露脊神经而不结扎, 之后操作处理均同对照组, 所有操作均由同一人完成. 大鼠清醒后分笼单独饲养, 自然照射, 自由饮水和摄食.

1.3 大鼠行为学测定

建模后第 3 天氯胺酮组大鼠每天腹腔内注射氯胺酮 10 mg/kg, 对照组注入等量容积的生理盐水, 直至建模后第 14 天. 分别于术前, 建模后第 3 天、5 天、7 天、14 天测定大鼠热辐射照射下缩爪反射的潜伏时间 (PWL). PWL 采用 Hargreaves 等所采用的方法进行测试, 即将大鼠放置于 25 cm ×

25 cm × 25 cm 的有机玻璃箱内, 情绪稳定后使用热辐射仪照射其后趾相应部位, 光线通过玻璃板照射大鼠后足, 当肢体出现甩动、提足或舔舐反射, 切断光源, 记录热辐射仪上照射持续时间显示即缩爪潜伏期 (PWL), 此值代表热辐射值. 每只大鼠测试 5 次, 去除最大和最小值, 取 3 个数值的平均数作为 PWL 值. 刺激时间需间隔至少 5 min. 热辐射仪光源自动切断时间为 20 s, 避免照射时间过长灼伤大鼠.

1.4 统计学处理

应用 SPSS 统计软件包进行统计学分析. 文中数据均以 ($\bar{x} \pm s$) 表示. 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

建模后对照组和氯胺酮组均出现跛行, 常有舔舐、悬空等表现, 足呈轻度外翻. 3 组大鼠在术前 1 d 的 PWL 比较无统计学误差 ($P > 0.05$). 与术前比较, 假手术组术后 PWL 差异无显著性 ($P > 0.05$). 对照组、氯胺酮组术后 3 d PWL 显著降低 ($P < 0.05$). 与对照组比较氯胺酮组术后 7 d、14 d PWL 显著升高 ($P < 0.01$), 见表 1.

表 1 各组大鼠缩爪潜伏期 (PWL) 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 The changes of paw withdrawal latency of rats in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	术前 1 d	术后 (d)			
			3	5	7	14
假手术组	8	12.10 ± 1.18	12.23 ± 1.21	12.41 ± 0.96	12.33 ± 1.02	12.12 ± 1.09
对照组	8	12.14 ± 1.28	9.38 ± 0.98*	7.91 ± 1.13*	7.98 ± 0.98*	9.41 ± 1.63*
氯胺酮组	8	12.05 ± 0.99	9.26 ± 1.01*	8.72 ± 0.93*▲	10.12 ± 1.13*▲	10.39 ± 0.92*▲

与假手术组比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, ▲ $P < 0.05$.

3 讨论

目前, 关于制作神经病理性疼痛的模型甚多, 诸如神经瘤模型、坐骨神经慢性压迫损伤模型 (CC ± 模型)、坐骨神经部分结扎模型、脊神经结扎模型 (SNL)、癌痛模型等, 但神经损伤模型以脊神经结扎模型最为可靠, 也是目前最广泛使用的神经病理疼痛模型. 本研究所采用的脊神经结扎模型从大鼠跛行、悬空、舔足等后肢保护现象及热痛阈测试结果均提示模型制作成功^[3-5].

神经病理性疼痛 (Neuropathic pain) 是神经系

统损伤或功能障碍所致的疼痛, 发病率高, 因其发病机制复杂, 在临床上目前尚缺乏有效的治疗措施. 氯胺酮 (Ketamine) 为非竞争性 NMDA 受体拮抗剂, 在神经病理性疼痛的治疗中有着重要作用.

本实验结果提示, 脊神经结扎 (SNL) 可以明显降低大鼠热痛阈, 腹腔内注射氯胺酮可以明显抑制缓解脊神经结扎后所致的神经病理性疼痛. 近年来研究提示小胶质细胞中的 P2X4 受体在神经病理性疼痛的发生发展过程中起着重要作用^[6,7]. 伤害性刺激引起脊髓兴奋性递质释放增加, 后者激活了小胶质细胞表面的 NMDA 受体, 使 Ca^{2+} 、

K⁺ 内流增加, 从而引发疼痛。而氯胺酮作为 NMDA 受体抑制剂, 其治疗缓解神经病理性疼痛可能的机制是阻断了伤害性刺激引起兴奋性递质对小胶质细胞表面的 NMDA 受体激活, 从而抑制了钙通道, 使钙离子内流减少, 阻断了上传至脊髓的疼痛信号; 另外, 氯胺酮可能直接抑制了脊髓兴奋性递质的释放, 使其对 NMDA 受体的兴奋作用受到抑制, 从而缓解神经病理性疼痛^[8,9]。

总之, 神经病理性疼痛在临床上发病率极高, 发生机制复杂, 临床治疗效果不佳。本研究提示氯胺酮可以明显抑制缓解神经病理性疼痛, 其可能机制是通过抑制小胶质细胞的活化, 抑制了兴奋性递质对 NMDA 受体的激活而缓解了神经病理性疼痛, 这为神经病理性疼痛的治疗提示了新的靶点。

[参考文献]

- [1] SMITH T E, CHONGMS. Neuropathic pain[J]. Hosp Med, 2000, 61: 760 - 766.
- [2] KIM S H, CHUNG M. An experimented model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat[J]. Pain, 1992, 50: 355 - 363.
- [3] HARGREAVES K, DUBNER R, BROWN F, et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia [J]. Pain, 1988, 32(1): 77 - 78.
- [4] POYHIA R, VAINIO A. Topically administered ketamine reduces capsaicin-evoked mechanical hyperalgesia [J]. Clin Pain, 2006, 22: 32 - 36.
- [5] KUBOTA T, MIYATA A. Successful use of ketamine for intractable burning pain of HTLV-1-associated myelopathy [J]. Pain Symptom Manage, 2005, 30: 397 - 399.
- [6] TSUDA M, INOUE K. Neuropathic pain and ATP receptors in spinal microglia [J]. Brain Nerve, 2007, 59: 953 - 959.
- [7] TSUDA M, TOYOMITSU E, KOMATSU T, et al. Fibronectin/Integrin system is involved in P2X4 receptor upregulation in the spinal cord and neuropathic pain after nerve injury [J]. Glia, 2008, 56(5): 579 - 585.
- [8] HEWITT D J. The use of NMDA-receptor antagonists in the treatment of chronic pain [J]. Clin Pain, 2006, 16: 73 - 79.
- [9] 冷玉芳, 白浩, 高翔博. 氯胺酮对神经病理性疼痛大鼠脊髓 P2 × 4 受体 mRNA 表达的影响 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2010, 16(1): 30 - 33.

(2012 - 10 - 10 收稿)

(上接第 17 页)

进一步的研究。

[参考文献]

- [1] 苏藩, 马力, 孙丽平, 等. 复方光明胶囊治疗视网膜静脉阻塞的临床研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2002, 23(2): 27.
- [2] 彭华. 复方光明胶囊对光损伤 SD 大鼠闪光视网膜电图的影响 [J]. 中国中医眼科杂志, 2012, 22(1): 11 - 13.
- [3] 刘学政, 高显会, 萧鸿, 等. 实验性大鼠视网膜光损伤与视细胞凋亡的关系 [J]. 眼视光学杂志, 2002, 4(4): 217 - 221.
- [4] HAO W, WENZEL A, OBIN M S. Evidence for two apoptotic pathways in light-induced retinal degeneration [J]. Nature genetics, 2002, 32(2): 254 - 260.
- [5] OLTVAIZN, CLMILLIMAN, AND S J. Korsmeyer, Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death [J]. Cell, 1993, 74(4): 609 - 619.
- [6] DUNKERN T R, BKAINA. Cell proliferation and DNA breaks are involved in ultraviolet light-induced apoptosis in nucleotide excision repair-deficient Chinese hamster cells [J]. Mol Biol Cell, 2002, 13(1): 348 - 361.
- [7] TSANG S H. Retarding photoreceptor degeneration in Pdegtm1/Pdegtm1 mice by an apoptosis suppressor gene [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997, 38(5): 943 - 950.
- [8] 朱惠安, 李传课, 罗耀红, 等. 滋阴明目丸对大鼠光损伤模型视网膜 p53、Bcl-2 及细胞凋亡的影响 [J]. 中国中医眼科杂志, 2006, 16(2): 96 - 98.

(2012 - 09 - 06 收稿)