

李明珠,王文萍,金圣博. 奥沙利铂诱导的神经病理性疼痛大鼠模型研究及其在中医方面应用进展[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(2): 278-285.

Li MZ, Wang WP, Jin SB. Rat model of neuropathic pain induced by oxaliplatin and its application in traditional Chinese medicine [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(2): 278-285.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.02.020

奥沙利铂诱导的神经病理性疼痛大鼠模型研究 及其在中医方面应用进展

李明珠^{1,2}, 王文萍^{1,3*}, 金圣博^{1,3}

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110032; 2. 中国医科大学肿瘤医院 辽宁省肿瘤医院, 沈阳 110042;
3. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032)

【摘要】 中医防治奥沙利铂化疗后诱导的神经病理性疼痛(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)有显著优势,但其应用方法和具体作用机制等仍待深入的研究和探索,因此需要更精准、更符合临床疾病发生发展规律的动物模型作为研究媒介。此文对近些年现有奥沙利铂所致的CIPN急性模型和慢性的建立和标准进行深入探讨,及其在中医方面的应用做相关评价及阐述,以期能够为今后的研究提供参考。

【关键词】 奥沙利铂;大鼠神经病理性疼痛模型;神经病理性疼痛

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020)02-0278-08

Rat model of neuropathic pain induced by oxaliplatin and its application in traditional Chinese medicine

LI Mingzhu^{1,2}, WANG Wenping^{1,3*}, JIN Shengbo^{1,3}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China.
2. Cancer Hospital of China Medical University, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042.
3. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032)

Corresponding author: WANG Wenping. E-mail:453834262@qq.com

【Abstract】 Chinese medicine has significant advantages in the prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) induced by oxaliplatin. However, its application method and specific mechanisms need to be studied further. Therefore, a more precise understanding of the development of clinical diseases is required. Animal models are used as research vectors. This article provides an in-depth discussion on the establishment of acute and chronic models of CIPN induced by oxaliplatin in recent years, and their evaluation for the application of traditional Chinese medicine to provide reference for future research.

【Keywords】 oxaliplatin; rat neuropathic pain model; neuropathic pain

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】“十三五”国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项-“东北地区重大慢病防控科技综合示范研究”(2018YFC1311600);辽宁省“兴辽英才计划”(XLYC1802008)。

Funded by “Thirteenth Five-Year” National Key Research and Development Program” Study on Prevention and Control of Major Chronic Non-Communicable Diseases” Key Project-“Northeast Region Major Chronic Disease Prevention and Control Science and Technology Comprehensive Demonstration Research”(2018YFC1311600) and Liaoning Province “Xingliao Talent Program” Project (XLYC1802008).

【作者简介】李明珠(1986—),女,博士在读,主治医师,研究方向:中西医结合治疗常见恶性肿瘤及其并发症。Email:limingzhu198600@126.com

【通信作者】王文萍,女,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:肿瘤疼痛及恶性肿瘤相关康复以及中药药对、方剂配伍的药代动力学研究。Email:453834262@qq.com

奥沙利铂是用于消化道恶性肿瘤及妇科恶性肿瘤的常用化疗药物,大约 90% 的患者在使用此药后会诱发特有的急性化疗后诱导的神经病理性疼痛 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN),临床表现症状为疼痛、麻木,手部、足部和口腔周围的感觉障碍,遇冷引发或加重,10% ~ 15% 患者经过多次化疗后出现了累积和慢性 CIPN,如感觉丧失和运动障碍,严重影响患者生活质量^[1-5]。而中医药凭借独特的辨证论治理论体系,在防治此病有所建树^[6-7],是目前研究的热点,但因其治疗机制的探讨和研究,仍亟需加强。因此,在机理研究时选择理想的大鼠 CIPN 动物模型及检测方法,已成为 CIPN 的中医防治及病因病机等研究极为关键的步骤。目前机理研究中常选用大鼠 CIPN 模型,但因尚无明确的分类及应用标准,使现有的动物模型无法得到充分合理的运用,对研究结果的可靠性产生影响。故此文介绍大鼠急性 CIPN 及慢性 CIPN 模型的建立方法、评价以及应用,以期实验中大鼠 CIPN 模型的选择提供参考,从而构建出更贴合临床实际的动物模型,为中西医防治肿瘤并发症研究创造理想的实验平台。

1 奥沙利铂所致神经病理性疼痛大鼠模型建立的主要方法

大鼠 CIPN 模型,分为急性模型和慢性模型两种,急性模型采用单次注射一定剂量奥沙利铂所诱导,慢性模型采用多次注射一定总量的奥沙利铂所诱导,常用注射方式为腹腔注射或者鼠尾静脉注射,急性和慢性的造模方式与临床上单次化疗造成急性 CIPN 模型和多次化疗所造成慢性 CIPN 模型

相一致。注射药物的方式有鼠尾静脉注射和腹腔注射两种方式,腹腔注射主要不良反应为腹膜肿胀^[8],但两者均有较好的安全性并简易的操作性。2002 年,世卫组织推荐奥沙利铂大鼠使用剂量为每周两次注射 2 ~ 3 mg/kg 奥沙利铂,直至注射 9 次,在一些学者研究中发现,奥沙利总使用剂量 8 ~ 16 mg/kg 大鼠无明显恶化,体重增长速度和正常对照组无显著差异,临床状况良好^[9],当单次剂量达到 4 mg/kg,累积剂量达到 32 mg/kg 及以上剂量组,可能出现大鼠死亡^[9-10]。即根据奥沙利铂临床成人常用剂量(130 mg/m²),按照动物种属与用药转换公式,换算出大鼠的用药剂量为 20 mg/kg,当剂量达到 32 mg/kg 换算成人体为 180 mg/kg^[11]。大鼠接受奥沙利铂注射后会出现一些行为学变化,如摄食减少、消瘦、体重增长变缓等表现,与注射剂量增加和注射间隔时间长短,呈正相关^[9],并可以出现四肢末端皮肤颜色略苍白,肌肉萎缩,舔足、抬足活动增加等行为表现,进一步可能出现机械痛阈、冷热痛阈的改变,研究中可以通过如上的表现来判断是否造模成功。以下表格详细叙述常用的急性和慢性造模方式、行为表现及安全性。大鼠均选取 SD 或 Wistar 大鼠,雄性或者雌性无明显差别。见表 1-3。

2 成模检测方法

奥沙利铂化疗后诱导的神经病理性疼痛的临床表现为自发性疼痛、感觉障碍等,在大鼠 CIPN 模型中也有所体现,一般通过机械痛阈、冷、热痛阈的改变,来判断造模是否成功及治疗的有效性评价,下面介绍常用的成模的具体检测方法:

表 1 大鼠神经病理性疼痛急性模型
Table 1 CIPN acute model of rat

造模方法 Modeling methods	注射药物方式 Injecting drugs	药物总剂量 Total drug dose	疼痛行为表现 Pain behavior	大鼠种类 Rat species	安全性 Safety	相关文献 References
2 mg/kg, 注射 1 次	i.v	2 mg/kg	+CA, +HH, +MA, +MH	SD 雄性大鼠	明确记载无大鼠死亡	[12-13]
3, 6, 12 mg/kg, 注射 1 次	i.p	3, 6 or 12 mg/kg	+CA, +MA, -HH	SD 雄性大鼠	明确记载无大鼠死亡	[14]
6 mg/kg, 注射 1 次	i.p	6 mg/kg	+CA, +MA	SD 雄性大鼠	无死亡描述	[15]
6 mg/kg, 注射 1 次	i.p	6 mg/kg	+CA	SD 雄性大鼠	明确记载无死亡大鼠	[16]

注:i.p: 腹腔注射; i.v: 静脉注射; CA:冷痛觉; HH:热痛觉过敏; HHO:热痛觉; MA:机械痛阈; MH:机械痛觉过敏。(+)表示这种行为是经过评估的,给药奥沙利铂后有类似疼痛的行为,(-)表示这种行为是经过评估的,但在奥沙利给药后不明显。下表同。
Note. i.p, intraperitoneal. i.v, intravenous. CA, cold allodynia. HH, heat hyperalgesia. HHO, heat hypoalgesia. MA, mechanical allodynia. MH, mechanical hyperalgesia. Symbols: (+) indicates presence of pain-like behaviour following oxaliplatin administration, (-) indicates this behaviour was assessed but not evident following oxaliplatin administration. The same in the following tables.

表 2 大鼠神经病理性疼痛慢性模型

Table 2 CIPN chronic model of rat						
造模方法 Modeling methods	注射药物方式 Injecting drugs	药物总剂量 Total drug dose	疼痛行为表现 Pain behavior	大鼠种类 Rat species	安全性 Safety	相关文献 References
2 mg/kg, 每 2 天注射 1 次, 共 4 次	i.p	8 mg/kg	+MA	SD 雄性大鼠	无死亡描述	[17]
2 mg/kg, 每天注射 1 次, 持续 5 次	i.p	10 mg/kg	+CA, +MA, - HH	SD 雄性大鼠	明确记载无大鼠死亡	[18-19]
5 mg/kg, 每周注射 3 次, 持续 1 周	i.p	15 mg/kg	+MA	SD 雄性大鼠	无死亡描述	[20]
2 mg/kg, 每周注射 2 次, 持续 4 周	i.p	16 mg/kg	+MA	SD 雄性大鼠	无死亡描述	[21-22]
3 mg/kg, 第 1、3、5、8、11、15 天注射	i.p	18 mg/kg	+MH	Wistar 雄性大鼠	无死亡描述	[23]
4 mg/kg, 每周注射 2 次, 持续 4.5 周	i.p	18 mg/kg	+CA, +MA, +MH	Wistar 雄性大鼠	明确记载无大鼠死亡, 腹腔注射导致腹膜肿胀	[24]
A. 0.5, 1, 2, or 5 mg/kg, 注射 1 次 B. 5 mg/kg, 每周注射 1 次, 持续 4 周	i.v	A. 0.5, 1, 2, or 5 mg/kg B. 20 mg/kg	+CA, +HH, +MA	SD 雄性大鼠	无死亡描述	[25]
1, 2 or 4 mg/kg, 每周注射 2 次, 持续 4.5 周	i.v	9, 18 or 32 mg/kg	+CA, +HH, +MA, +MH,	SD 雄性大鼠	明确记载: 18 mg/kg 治疗组明确记载未见大鼠死亡。总剂 32 mg/kg 治疗组, 2/8 和 2/9 大鼠死亡	[10]
4 mg/kg, 每周注射 2 次, 持续 4 周	i.p	32 mg/kg	+CA, +MA	SD 雄性大鼠	明确记载无大鼠死亡	[26-29]
1, 2, 4, 8 mg/kg, 每 2 天注射 1 次, 共 8 次	i.p	8, 16, 32, 64 mg/kg	+CA, +MA	SD 雄性大鼠	总剂量 64 mg/kg 治疗组, 3/8 大鼠死亡。	[9]
4 mg/kg, 每天注射 1 次, 共 8 次; 每 2 天注射 1 次, 共 8 次; 每周注射 2 次, 持续 4 周	i.p	32 mg/kg	+CA, +MA	SD 雄性大鼠	4 mg/kg qd * 8, 2/8 大鼠死亡	[9]

表 3 大鼠神经病理性疼痛造模注射方式

Table 3 CIPN model injection method of rat						
注射方式 Injection methods	注射部位 Injection site	配置浓度 Configuration concentration	每次注射量 Injection volume	溶媒 Solvent	参考文献 References	
腹腔注射 i.p	腹腔	2 mg/mL	< 2.5 mL	5% 葡萄糖溶液 ^[14,19] , 蒸馏水 ^[18]	[14, 18-19]	
		1 mg/mL	< 2.5 mL	5% 葡萄糖溶液 ^[16] , 生理盐水 ^[17]	[16-17]	
		4 mg/mL		5% 葡萄糖溶液	[9]	
静脉注射 i.v	鼠尾静脉	1 mg/mL		生理盐水	[12]	
		2 mg/mL		生理盐水	[10]	

2.1 机械痛阈检测方法及测定

2.1.1 兰德尔压足试验疼痛阈值检测 (Randall-Selitto paw-withdrawal test)

在安静、温度(20 ~ 22℃)控制的房间内,上午 10:00~下午 4:00 时间内,使用 Basile Algesy 测量仪(芝加哥,伊利诺伊州)检测大鼠的压爪阈值。使大鼠爬进带 SLAN 的 Perspex 圆柱形束缚器中,后腿一侧的 TED 通风孔可自由延伸,实验前使后腿自由伸

展和适应 10 ~ 15 min,并暴露于试验刺激。采用 Selitto 压足戒断试验-行为实验方法检测,疼痛阈值定义为大鼠拔出爪子的克数。每只爪子作为一种独立的测量手段,每个实验在单独的一组大鼠身上进行,给药前后测定戒断阈值(即痛阈值),每间隔 5 min 进行 1 次伤害感受阈值测量,共测量 4 次,最后 3 次的平均值记录为疼痛阈值,戒断压力为 200 g^[12,22-24]。

2.1.2 冯·弗雷纤维丝疼痛阈值检测(Von Frey hair)

因其简易操作,重复性高,此为最常用的检测方式。在安静、舒适房间内,将大鼠放置于高架金属筛网上,15 min 适应环境,从下面使用硬性 Von Frey 纤维丝(0.6、1、1.4、2、4、6、8、10、15 和 26 g)对每只后爪刺激最多 4 s 的时间,从塑料网下面插入,垂直地刺向其双侧后肢足底中部皮肤,缓慢增加刺激压力,直到 VFH 纤维丝刚刚弯曲。治疗前后对正常大鼠进行测量,试验包括在每只后爪上进行 5 次重复的 VFH 测试(频率为每 1 ~ 1.5/次),刺激 5 次出现 3 次缩足,则此纤维丝的刺激强度即为有效强度;反之,则为无效强度。当某一刺激强度的纤维对于实验动物为有效强度时,则选用低一级刺激强度的 von Frey 丝进行刺激,直至出现无效强度,那么最小的有效强度则为该肢体的刺激反应阈值(Mechanical withdrawal threshold, MWT)^[10,12,14,18,20,22,25~27]。

2.2 机械痛觉过敏测定

2.2.1 兰德尔足压试验(Randall-Selitto)

使用 Ugo Basile 镇痛仪对大鼠后足施加压力压力,用于量化伤害性阈值的参数是大鼠发出痛苦叫声。进行实验,直到得到两个相似的连续压力值。切断压力为 450 g^[10,14]。

2.2.2 4 g 和 15 g Von Frey 纤维丝

将大鼠被放置在金属筛网上(20 cm × 17 cm × 13 cm),使用 4 g 或 15 g 的 Von Frey 纤维丝,垂直地刺向其双侧后肢足底中部皮肤,缓慢增加刺激压力,(每只后爪 5 次,即每只大鼠 10 次),(频率为每次 1 ~ 1.5 s),每次试验 3 min,间隔每只 3 ~ 5 s,计算对刺激的戒断反应次数,后足底撤退频率测定[即(足底撤退次数/5) × 100]。用 4 g Von Frey 纤维丝引起几乎不痛的刺痛感觉,正常大鼠很少对刺激产生反应,15 g Von Frey 纤维丝刺激大约 20% 会引起戒断反射,因此对 4 g 或 15 g Von Frey 纤维丝刺激的反应表现为机械痛觉过敏^[18~19,29]。

2.3 冷痛觉过敏测定(冷痛阈测定)

2.3.1 冷水浴鼠尾撤尾法

将大鼠的鼠尾浸入法在(4℃ 或 10℃)温度下的水浴中进行,老鼠的尾巴浸泡水中,直到尾巴被取出来,记录尾部浸泡时间,每隔 5 min 进行 3 ~ 5

次测量,记录平均值,切断时间为 15 s。治疗前对正常大鼠进行的测量作为正常参考值^[10,12,14,16,24]。

2.3.2 冷板试验测定

每只大鼠被放置在一个透明的塑料盒子(20 cm × 17 cm × 13 cm)中,上面有一个铁丝网,使其适应环境后,用保持在 8℃ 的截形铝锥的尖端与老鼠的后爪子接触,直至大鼠拔出后足,观察大鼠的后足撤退时间,10 次试验(左右足各 5 次试验),每隔 1 min 进行一次,切断时间为 15 s,以避免对爪子造成伤害^[15]。

2.3.3 丙酮试验测定

(1)大鼠置于金属网上,盖以透明的有机玻璃罩(23 cm × 17 cm × 13 cm),测试前先使大鼠适应环境 15 min,待梳理探究活动消失后,将一滴(0.05 ml)丙酮放在足底后爪中央,根据反应给予 4 分制评分:0 分 = 无反应;1 分 = 快速拔出后足;2 分 = 长时间退缩;3 分 = 反复拍打后组或天后足内侧。对每只大鼠两足使用丙酮分别检测 3 次,得到累积分数,最低得分为 0,最高得分为 18 分^[18]。

(2)将 50 μL 丙酮用微喷雾器 3 次喷在每只后爪的足底皮肤上,以开始喷洒时为 0 时,计时 40 s,统计大鼠 40 s 内缩足次数。左右各 3 次,共计 6 次^{[27][28]}。

2.3.4 全自动智能冷板仪(北京众实迪创科技有限公司)

将冷板仪温度设置在 4℃,待温度恒定后,将大鼠置于冷板仪上,盖以有机玻璃罩。让其先适应 1 min。计数 60 s,观察大鼠 60 s 内反应,其中出现轻微躲避反应如抬足、添足、后退等计 1 分,强烈的躲避反应如跳起来计 2 分,无任何反应计 0 分。统计每只大鼠 60 s 内总分数^[30]。

2.4 热痛觉过敏测定(热痛阈测定)

2.4.1 热辐射鼠后足法

将大鼠置 3 min 厚的玻璃板上的有机玻璃箱内,适应环境 15 min,热辐射仪照射大鼠后肢足底中部皮肤,同时开始计时,当出现抬足、舔足、逃避等反应时读辐射仪上的时间。调节照射光源强度,使正常大鼠潜伏期维持在 10 ~ 20 s 之间;设置自动切断时间为 30 s,防止烧伤大鼠皮肤。大鼠双足分别连续测量 5 次,每次间隔 5 s,去除最大和最小值

后计算平均值,即为大鼠的热痛阈值。正常大鼠在任何治疗前的测量作为对照^[12]。

2.4.2 热辐射鼠尾法

使用辐射热测痛仪 UgoBasil (意大利米兰)的甩尾试验和设备测量大鼠的热伤害性阈值。测痛仪由 24 V, 25 W 聚光灯泡制成,光线经外罩上的聚光漏斗集中照射于鼠尾,漏斗外口直径为 3 mm,测痛时外口紧贴鼠尾,当鼠尾产生突然抽搐时,即为甩尾反应阳性,传感器会检测到它,借助秒表记录甩尾反应潜伏时间(以下简称痛阈),秒表记录最低限度为 0.1 s。取尾尖部起始的 2 cm 处测痛,反复测痛 3 次,记录平均值^[25,31]。

2.4.3 热水浴鼠尾浸泡试验

大鼠的鼠尾浸入法在较高(42℃或46℃)温度下的水浴中进行,大鼠的尾巴被浸泡在水中,直到尾巴被取出来,记录尾部浸泡时间,每隔 5 min 进行 3~5 次测量,记录平均值,切断时间为 15 s。治疗前对正常大鼠进行的测量作为正常参考值^[10,14,24]。

2.5 运动协调性的测试

使大鼠在加速 Rta-Rod 跑步机(UgoBasile, Stoelting)上进行试验。恒定速度(3.75 r/min),将大鼠单独放置在该装置上,然后棒加速至 37.5 r/min,记录大鼠在旋转杆上掉下来的时间,截断时间定为 5 min^[12]。

3 大鼠 CIPN 模型在中医科研中的应用

大鼠 CIPN 模型用于中医治疗奥沙利铂诱导的神经损伤,其机制的研究也具有重要意义。如蔡青等^[32]研究发现补阳还五汤可拮抗奥沙利铂化疗大鼠引起的热痛阈值和体重减轻。天佛参能抑制奥沙利铂神经毒性模型大鼠的体重减轻,有效地抑制奥沙利铂诱发的末梢疼痛觉过敏症状,提高 MWT 值,诱导 μ 、 κ 阿片受体表达升高^[33]。双筋龙汤可减轻化疗致大鼠周围神经毒性,其机制可能是通过上调大鼠 L4-L5 后根神经节中 NGF 的表达来介导的^[34]。

多个学者研究表现黄芪桂枝五物汤对奥沙利铂化疗后诱导的神经损伤大鼠有明确防治的疗效,其治疗机理可能与奥沙利铂导致的背根神经节核仁变化的改善、通过下调钠离子通道亚型 Nav1.7 蛋

白及基因表达量的增加相关^[35],还可能与降低血清、脊髓中丙二醛的含量来起到抗氧化作用从而保护周围神经元细胞,来达到减轻疼痛过敏及背根神经节的氧化应激反应^[36]。在神经保护方面,黄芪桂枝五物汤还被证实可以改善大鼠病理形态及超微结构的病变^[37],并对髓鞘变性有确实的保护作用,提高坐骨神经传导速度,缩短病变持续时间^[38],其机制可能是通过下调大鼠 L4-L5 脊髓中 NR2B 的表达以及上调 DRG 中 pNF-H 蛋白水平来介导^[39]。

一些中药成分的提取物也证实对此病的防治的疗效及探讨相关机理。成薇婷等^[40]研究表明在奥沙利铂围化疗期大鼠注射丹参酮IIA 能提高坐骨神经传导速度,缩短病变持续时间,发挥保护外周神经的作用。黄芩苷能显著提高热刺激缩足阈值,对于奥沙利铂导致的热痛觉过敏具有显著的抑制作用,其作用机制可能与抑制脊髓部位的 nNOS 合成有关^[41]。绞股蓝皂苷可改善奥沙利铂所致大鼠周围神经毒性温度和机械刺激下的行为学改变,其机制与上调 NGF 水平以及 Nr2 信号通路有关^[42]。人参皂苷 Rg3 对大鼠奥沙利铂神经毒性具有一定的保护作用,可增加 NGF 的表达,减少 DRG 神经元细胞的凋亡^[43]。

温经通络散外用治疗能够明显缓解周围神经毒疼痛,加快坐骨神经传导速度,能有效降低奥沙利铂对坐骨神经的损伤,其治疗作用可能是通过保护神经元细胞,缓解坐骨神经损伤,增加血清神经因子表达,减少足底皮肤 P 物质表达实现的^[44],也可能与抑制脊髓背角星形胶质细胞活化进而介导的伤害性信号传递有关^[45]加快坐骨神经传导速度降低对坐骨神经的损伤^[46]及提高尾神经 SNCV 以及 NGF 水平^[47],维持背根神经节内兴奋性氨基酸转运体水平进而抑制背根神经节神经元的凋亡、抑制脊髓背角星形胶质细胞活化、及机械性痛觉及冷温度刺激过敏反应有关^[48]。见表 4。

4 讨论

大鼠 CIPN 模型造模和检测简单方便,可重复性好等优点成为了国内外研究者常用的模型,具有十分广阔的发展前景,是肿瘤疼痛研究的重要手段和平台,实验研究中可以根据模型的特点以及本身治疗手段特点和实际需要选择适当动物模型,对于研究结果的可靠性具有重要意义。

表 4 大鼠 CIPN 模型在中医中应用

Table 4 Rat CIPN model applied in Chinese medicine

使用药物 Drugs Use	大鼠种类 Rat species	奥沙利铂注射方式 Oxaliplatin injection	模型模式 Model mode	药物总剂量 Total drug dose	造模方法 Modeling method	行为表现 Behavior	检测方法 Detection method	参考文献 References
补阳还五汤	SD 雄性大鼠	腹腔注射 i.p	慢性模型	32 mg/kg	4 mg/(kg·d),每周注射 2 次,持续 4 周(3/15 死亡)	热痛阈值	热辐射法	[32]
天佛参	Wistar 大鼠	腹腔注射 i.p	慢性模型	32 mg/kg	4 mg/(kg·d),每周注射 2 次,持续 4 周	机械触觉	动态足底触觉仪	[33]
双筋龙汤	SD 大鼠	腹腔注射 i.p	急性模型	20 mg/kg	20 mg/kg,注射 1 次			[34]
黄芪桂枝五物汤	Wistar 雄性大鼠	腹腔注射 i.p	慢性模型	32 mg/kg	4 mg/(kg·d),每周注射 2 次,持续 4 周	机械触觉、冷痛觉	Von Frey 纤维丝、丙酮喷雾	[35]
黄芪桂枝五物汤	Wistar 雌性大鼠	腹腔注射 i.p	急性模型	20 mg/kg	2.5 mg/(kg·d),每周注射 2 次,持续 4 周	机械触觉	Von Frey 纤维丝	[36]
黄芪桂枝五物汤	Wistar 雌性大鼠	腹腔注射 i.p	急性模型	20 mg/kg	20 mg/kg,注射 1 次			[37-38]
黄芪桂枝五物汤	Wistar 大鼠	腹腔注射 i.p	慢性模型	32 mg/kg	4 mg/(kg·d),每周注射 2 次,持续 4 周	机械触觉、热痛阈	Von Frey 纤维丝、热辐射鼠尾法	[39]
丹参酮 IIA	Wistar 雌性大鼠	腹腔注射 i.p	急性模型	20 mg/kg	20 mg/kg,注射 1 次			[40]
黄芩苷	SD 雄性大鼠	腹腔注射 i.p	慢性模型	24 mg/kg	4 mg/(kg·d),每周注射 2 次,持续 3 周	热痛阈	热辐射鼠后足法	[41]
绞股蓝皂苷	SD 雄性大鼠	腹腔注射 i.p	慢性模型	32 mg/kg	4 mg/(kg·d),每周注射 2 次,持续 4 周	机械触觉、冷痛觉	Von Frey 纤维丝、丙酮喷雾	[42]
人参皂苷 Rg3	SD 雄性大鼠	腹腔注射 i.p	慢性模型	32 mg/kg	4 mg/(kg·d),每周注射 2 次,持续 4 周			[43]
温经通络散	Wistar 雌性大鼠	腹腔注射 i.p	慢性模型	48 mg	3 mg,每两天注射 1 次,共 16 次	机械触觉、冷痛觉、热痛觉	4 g 和 15 g Von Frey 纤维丝、冷板仪、热辐射鼠后足法	[44-45]
温经通络散	Wistar 雌性大鼠	腹腔注射 i.p	慢性模型	32 mg/kg	4 mg/(kg·d),每周 2 次,持续 4 周	机械触觉、冷痛觉、	4 g 和 15 g Von Frey 纤维丝、丙酮喷雾	[46-48]

西药对于奥沙利铂诱导的 CIPN 没有明确的预防药物,治疗药物为抗抑郁药如度洛西汀及止疼类药物^[48],疗效不佳及副反应较大,中医凭借独特的治疗优势辨证论治理论体系,在奥沙利铂化疗后诱导神经病理性疼痛(CIPN)的治疗方面取得了显著疗效,为此需要更精准的动物模型和更为有效的检测方法来深入研究和探索具体作用机制及治疗机理。但目前没有中医相关大鼠 CIPN 模型的造模体系,如何将大鼠模型和奥沙所致 CIPN 中医辨证相关的“虚”“寒”“淤”分型相结合,建立中医的相关动物模型,与中医理论相结合,对于中医科研探索此病的治疗机制更有指导意义,进一步完善和建立中医大鼠 CIPN 模型标准是日待解决问题。发挥中医治疗此病有独特优势,才能在国际发病更有影响力的文章。

参 考 文 献(References)

[1] Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity [J]. Nat RevNeurol, 2010, 3(6): 657-666.

[2] Wolf S, Barton D, Kottschade L, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies [J]. Eur J Cancer, 2008, 44(11): 1507-1515.

[3] Richard M, Goldberg, Daniel J, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer [J].J Clin Oncol, 2004, 22(1): 23-30

[4] Sakurai M, Egashira N, Kawashiri T, et al. Oxaliplatininduced neuropathy in the rat: involvement of oxalate in cold hyperalgesia but not mechanical allodynia [J]. Pain, 2009, 147(1-3): 165-74

[5] Pasetto LM, D’ Andrea MR, Rossi E, et al. Oxaliplatinrelated neurotoxicity: how and why? [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2006, 59(2): 159-168.

[6] 杨丽娜,吴万垠,李琦.中医外治法防治奥沙利铂周围神经毒性的 Meta 分析 [J].中国中医基础医学杂志, 2018, 24(8): 1101-1105.

Yang LN, Wu WK, Li Q. Meta-analysis of the prevention and treatment of peripheral toxicity of oxaliplatin by external treatment of traditional Chinese medicine [J].Chin J Basic Med Trad Chin Med, 2018, 24(8): 1101-1105.

[7] 黄志瑜,杨琼,梅命珠,等. 中医防治奥沙利铂周围神经毒性的研究进展 [J]. 河北中医,2016,38(12):1895-1898.

Huang ZY, Yang Q, Mei MZ, et al. Research progress on prevention and treatment of oxaliplatin peripheral neurotoxicity by

- traditional Chinese medicine [J]. Hebei J Trad Chin Med [J], 2016, 38(12): 1895–1898.
- [8] Al Moundhri MS, Al-Salam S, Al Mahrouqee A, et al. The effect of curcumin on oxaliplatin and cisplatin neurotoxicity in rats: some behavioral, biochemical, and histopathological studies [J]. J Med Toxicol, 2013, 9(1): 25–33.
- [9] Liu X, Zhang G, Dong L, et al. Repeated administration of mirtazapine attenuates oxaliplatin-induced mechanical allodynia and spinal NR2B up-regulation in rats [J]. Neurochem Res, 2013, 38(9): 1973–1979.
- [10] Ling B, Authier N, Balayssac D, et al. Behavioral and pharmacological description of oxaliplatin-induced painful neuropathy in rat [J]. Pain, 2007, 128(3): 225–234.
- [11] 徐叔云. 药理实验方法学第三版 [M]. 北京: 中国人民卫生出版社, 2001.
- Xu SY. The Third Edition of Pharmacological Experimental Methodology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House Co., LTD, 2001.
- [12] Joseph EK, Chen X, Bogen O, et al. Oxaliplatin acts on IB4-positive nociceptors to induce an oxidative stress-dependent acute painful peripheral neuropathy [J]. J Pain, 2008, 9(5): 463–472.
- [13] Nassini R, Gees M, Harrison S, et al. Oxaliplatin elicits mechanical and cold allodynia in rodents via TRPA1 receptor stimulation [J]. Pain, 2011, 152(7): 1621–31.
- [14] Ling B, Coudore-Civiale MA, Balayssac D, et al. Behavioral and immunohistological assessment of painful neuropathy induced by a single oxaliplatin injection in the rat [J]. Toxicology, 2007, 234(3): 176–184.
- [15] Aoki M, Mori A, Nakahara T, et al. Salmon calcitonin reduces oxaliplatin-induced cold and mechanical allodynia in rats [J]. Biol Pharm Bull, 2013, 36(2): 326–9.
- [16] Ling B, Coudore F, Decalonne L, et al. Comparative antiallodynic activity of morphine, pregabalin and lidocaine in a rat model of neuropathic pain produced by one oxaliplatin injection [J]. Neuropharmacology, 2008; 55(5): 724–728.
- [17] Boyette-Davis J, Dougherty PM. Protection against oxaliplatin-induced mechanical hyperalgesia and intraepidermal nerve fiber loss by minocycline [J]. Exp Neurol, 2011, 229(2): 353–357.
- [18] Xiao WH, Zheng H, Bennett GJ. Characterization of oxaliplatin-induced chronic painful peripheral neuropathy in the rat and comparison with the neuropathy induced by paclitaxel [J]. Neuroscience, 2012, 203: 194–206.
- [19] Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ. Functional deficits in peripheral nerve mitochondria in rats with paclitaxel- and oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy [J]. Exp Neurol, 2011, 232: 154–161.
- [20] Ruyang Teng, Yang Zhao, Wei Feng. Gabapentin prevents oxaliplatin-induced central sensitization in the dorsal horn neurons in rats [J]. Iranian J Basic Med Scis, 2015, 18(5): 493–498.
- [21] Kanbara T, Nakamura A, Shibasaki M, et al. Morphine and oxycodone, but not fentanyl, exhibit antinociceptive effects mediated by G-protein inwardly rectifying potassium (GIRK) channels in an oxaliplatin-induced neuropathy rat model [J]. Neurosci Lett, 2014, 580: 119–124.
- [22] Mori T, Kanbara T, Harumiya M, et al. Establishment of opioid-induced rewarding effects under oxaliplatin- and Paclitaxel-induced neuropathy in rats [J]. J Pharmacol Sci, 2014, 126(1): 47–55.
- [23] Ghirardi O, Lo Giudice P, Pisano C, et al. Acetyl-L-Carnitine prevents and reverts experimental chronic neurotoxicity induced by oxaliplatin, without altering its antitumor properties [J]. Anticancer Res, 2005, 25(4): 2681–2687.
- [24] Al Moundhri MS, Al-Salam S, Al Mahrouqee A, et al. The effect of curcumin on oxaliplatin and Cisplatin neurotoxicity in rats: some behavioral, biochemical, and histopathological studies [J]. J Med Toxicol, 2013, 9(1): 25–33.
- [25] Joseph EK, Chen X, Bogen O, Levine JD. Oxaliplatin acts on IB4-positive nociceptors to induce an oxidative stress-dependent acute painful peripheral neuropathy [J]. Pain, 2008, 9(5): 463–472.
- [26] Mori T, Kanbara T, Harumiya M, et al. Establishment of opioid-induced rewarding effects under oxaliplatin- and Paclitaxel-induced neuropathy in rats [J]. Pharmacol Sci, 2014, 126(1): 47–55.
- [27] Kanbara T, Nakamura A, Takasu K, et al. The contribution of Gi/o protein to opioid antinociception in an oxaliplatin-induced neuropathy rat model [J]. J Pharmacol Sci, 2014, 126(3): 264–273.
- [28] Sada H, Egashira N, Ushio S, et al. Repeated administration of amitriptyline reduces oxaliplatin induced mechanical allodynia in rats [J]. J Pharmacol Sci, 2012, 118(4): 547–551.
- [29] Egashira N, Hirakawa S, Kawashiri T, et al. Mexiletine reverses oxaliplatin-induced neuropathic pain in rats [J]. Pharmacol Sci, 2010, 112(4): 473–476.
- [30] 王媛媛. 温经通络散外用对奥沙利铂周围神经毒性干预的实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- Wang YY. Experimental study on the external neurotoxicity of oxaliplatin by external application of Wenjingtongluo Powder [D]. Beijing: Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2015.
- [31] Hartmann JT, Lipp HP. Toxicity of platinum compounds [J]. Expert Opin Pharmacother, 2003, 4(6): 889–901.
- [32] 蔡青, 张文洁, 赵舒武, 等. 补阳还五汤对奥沙利铂致神经病理模型大鼠的干预作用 [J]. 天津中医药, 2016, 33(3): 169–171.
- Cai Q, Zhang WJ, Zhao SW, et al. Intervention of buyang huanwu decoction on rats with neuropathic pain induced by oxaliplatin [J]. Tianjin J Trad Chin Med, 2016, 33(3): 169–171.
- [33] 万光升, 刘丽丽, 李美莺, 等. 天佛参对奥沙利铂神经毒性大鼠模型的影响 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(2): 301–304.
- Wang GS, Liu LL, Li MY, et al. Effect of Tianfoshen on rat model of oxaliplatin neurotoxicity [J]. Lishizhen Med Mat Med Res, 2018, 29(2): 301–304.

- [34] 方灿途, 孟金成, 高玉桥, 等. 双筋龙汤对奥沙利铂所致大鼠后根神经节及神经生长因子表达的影响[J]. 中医临床研究, 2016, 8(20): 7-9.
- Fang CT, Meng JC, Gao YQ, et al. Effect of shuangjinlong decoction on expression of rat root ganglia and nerve growth factor induced by oxaliplatin [J]. Clinl Study Trad Chin Med, 2016, 8(20): 7-9.
- [35] 陈晨. 黄芪桂枝五物汤对奥沙利铂致神经病理性疼痛大鼠钠离子通道蛋白及基因表达的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- Chen C. Effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on sodium ion channel protein and gene expression in rats with neuropathic pain induced by oxaliplatin [D]. Nanjing: Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2014.
- [36] 陆小曼. 黄芪桂枝五物汤对奥沙利铂致周围神经毒性的抗氧化应激作用[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- Lu XM. Anti-oxidative stress of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on peripheral neurotoxicity induced by oxaliplatin [D]. Nanjing: Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2016.
- [37] 马伊磊, 叶伟成, 周荣耀, 等. 黄芪桂枝五物汤对奥沙利铂周围神经毒性大鼠病理形态的影响[J]. 中医杂志, 2011, 52(S1): 173-174.
- Ma YL, Ye WC, Zhou RY, et al. Effects of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on pathological morphology of oxaliplatin-induced neurotoxicity in rats [J]. J Trad Chin Med, 2011, 52(S1): 173-174.
- [38] 马伊磊, 周荣耀, 叶伟成, 等. 黄芪桂枝五物汤对奥沙利铂周围神经毒性大鼠神经传导速度的影响[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(1): 75-78.
- Ma YL, Zhou RY, Ye WC, et al. Effects of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on nerve conduction velocity in rats with neurotoxicity of oxaliplatin [J]. Shanghai J Trad Chin Med, 2011, 45(1): 75-78.
- [39] 霍介格, 胡莹, 杨杰, 等. 黄芪桂枝五物汤对化疗致大鼠周围神经损伤的作用[J]. 中医杂志, 2012, 53(23): 2031-2034.
- Huo JG, Hu Y, Yang J, et al. Effects of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on peripheral nerve injury induced by chemotherapy in rats [J]. J Trad Chin Med, 2012, 53(23): 2031-2034.
- [40] 成薇婷, 许凯, 胡作为, 等. 丹参酮 II A 对奥沙利铂诱发的大鼠外周神经病变神经传导的影响[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(21): 3411-3414.
- Cheng WT, Xu K, Hu Z, et al. Effects of tanshinone IIA on oxaliplatin-induced neurotransmission in rat peripheral neuropathy [J]. J Practical Med, 2014, 30(21): 3411-3414.
- [41] 宋超, 赵静, 嵇绍干. 黄芩苷减轻奥沙利铂导致热痛觉过敏的脊髓机制[J]. 中国实用医药, 2014, 9(16): 25-26.
- Song CH, Zhao J, Yan SG. The mechanism of baicalin to alleviate the spinal allergy induced by oxaliplatin [J]. Chin Pract Med, 2014, 9(16): 25-26.
- [42] 余伟, 赵博, 张秀, 黄乔, 左斌, 吴杰. 绞股蓝皂苷对奥沙利铂所致大鼠神经毒性保护作用及机制研究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(10): 1782-1786+1673.
- Yu W, Zhao B, Zhang X, et al. The protective effect and mechanism of Gynostemma pentaphyllum on oxaliplatin-induced neurotoxicity in rats [J]. Nat Prodt Res Dev, 2018, 30(10): 1782-1786+1673.
- [43] 陈群伟. 人参皂苷 Rg3 对大鼠 L9 奥沙利铂神经毒性的保护作用[A]. 中国中西医结合学会肿瘤专业委员会青年工作委员会、中国抗癌协会传统医学委员会青年工作委员会、第一届青年中西医结合肿瘤学术论坛论文集[C]. 中国中西医结合学会肿瘤专业委员会青年工作委员会、中国抗癌协会传统医学委员会青年工作委员会: 2015: 10.
- Chen QW. Protective effect of ginsenoside Rg3 on the neurotoxicity of rat L9 oxaliplatin [A]. Youth Work Committee of Cancer Committee of China Association of Integrative Medicine, Youth Work Committee of Traditional Medicine Committee of China Anti-Cancer Association. The first youth Proceedings of the Academic Forum on Western Medicine and Oncology [C]. Youth Work Committee of the Oncology Committee of the Chinese Association of Integrative Medicine, Youth Work Committee of the Traditional Medicine Committee of China Anti-Cancer Association: 2015: 10.
- [44] 柯丹丹. 温经通络法外用对奥沙利铂所致周围神经毒性模型干预的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- Ke DD. Study on the intervention of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity model by external application of Wenjingtongluo method [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2014.
- [45] 王媛媛, 贾立群, 邓博, 等. 温经通络散对奥沙利铂所致周围神经毒性大鼠作用机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(4): 70-73.
- Wang YY, Jia LQ, Deng B, et al. Study on the mechanism of Wenjingtongluo Powder on peripheral neurotoxicity induced by oxaliplatin [J]. Chin J Trad Chin Med Pharm, 2015, 22(4): 70-73.
- [46] 柯丹丹, 贾立群, 邓博, 等. 温经通络散外用对奥沙利铂所致周围神经毒性大鼠坐骨神经传导的影响[J]. 中日友好医院学报, 2014, 28(3): 165-168.
- Ke DD, Jia LQ, Deng B, et al. Effect of external application of Wenjing Tongluo Powder on sciatic nerve conduction in rats with peripheral neurotoxicity induced by oxaliplatin [J]. China-Japan Friendship Hosp J, 2014, 28(03): 165-168.
- [47] 王媛媛, 邓博, 段锦龙, 等. 温经通络散外用对奥沙利铂周围神经毒性大鼠神经保护作用的研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2917-2920.
- Wang YY, Deng B, Duan JL, et al. Study on the neuroprotective effect of external application of Wenjing Tongluo Powder on oxaliplatin-induced neurotoxicity in rats [J]. Chin J Trad Chin Med Pharm, 2015, 30(8): 2917-2920.
- [48] 王媛媛. 温经通络散外用对奥沙利铂周围神经毒性干预的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- Wang YY. Experimental study on the external neurotoxicity of oxaliplatin by external application of Wenjing Tongluo [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2015.