



紫杉醇所致 SD 大鼠外周神经病变模型的建立

迟晓丽, 邵璇, 周文霞, 张永祥

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

【摘要】 目的 化疗药物所致的外周神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)是多种化疗药物的共同而严重的不良反应。目前,国内外最常用的 CIPN 模型是紫杉醇(PTX)腹腔注射建立的 SD 大鼠模型,但关于影响 CIPN 模型建立的相关因素却少有涉及。本实验拟考察影响 PTX 所致 SD 大鼠 CIPN 模型的影响因素,为筛选和研究防治 CIPN 药物提供理想的动物模型。方法 大鼠隔日一次腹腔注射给予 PTX,采用测痛丝致痛行为学实验考察 PTX 对大鼠机械性异常性疼痛和机械性痛觉过敏的影响,免疫荧光法检测大鼠后足表皮下神经纤维(intraepidermal nerve fiber, IENF)的形态及数目,电子显微镜检测坐骨神经细胞线粒体的形态及数目。结果 隔日腹腔注射 2 mg/kgPTX 四次对 SD 大鼠的体重增长无明显影响;给予 PTX 后,初始体重为 200 g 的大鼠在 34 d 的实验周期内未观察到机械性异常性疼痛,仅在第 17 天出现了一次机械性痛觉过敏;而初始体重为 400 g 的大鼠则在第 17 天表现出了机械性异常性疼痛,第 8~26 天表现出了机械性痛觉过敏,免疫荧光显示 PTX 处理组大鼠后足表皮下 IENF 断裂, IENF 密度显著降低,电镜观察可见空泡变性的异常线粒体的比例升高,PTX 处理组大鼠表现出明显的外周神经病变。结论 初始体重 400 g 的 SD 大鼠对 PTX 所致的外周神经病变较敏感,适合作为 PTX 所致外周神经病变的模型动物。

【关键词】 化疗药诱导的外周神经病变;机械性异常性疼痛;机械性痛觉过敏;不良反应

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2011)10-11-0131-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2011.10.11.030

Establishment of Rat Model of Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy

CHI Xiao-li, SHAO Xuan, ZHOU Wen-xia, ZHANG Yong-xiang

(Institute of Pharmacology and Toxicology, AMMS, Beijing 100850)

【Abstract】 Objective Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is the common adverse reactions of multiple chemotherapy drugs. At present, CIPN model is most commonly established by injecting paclitaxel (PTX) intraperitoneally to SD rats. However, those methods differ a lot and the influence factors are still unknown. Thus in this paper we aim to find the influence factors and optimize an ideal model for CIPN research. **Methods** SD rats were injected i. p. every other day with PTX. Mechanical allodynia and mechanical hyperalgesia effects were examined by the behavioral test. Intraepidermal nerve fiber (IENF) of the skin of hind foot was stained by immunofluorescence and morphology and number of mitochondrial on the sciatic nerve was detected with electron microscopy. **Results** Injection of 2 mg·kg⁻¹ PTX for 4 times had no effect on the weight of SD rats. No obvious mechanical abnormalities pain and mechanical allodynia was observed during the 34 d experimental duration in rats with the initial weight of 200 g. While in rats with the initial weight of 400 g, mechanical abnormalities pain was observed at the 17d, and mechanical hyperalgesia lasted from the 8 d to the 26

[基金项目]国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09301-002);国家自然科学基金项目(90709012, 30772562, 30701073)。

[作者简介]对此文贡献相等:迟晓丽(1978-),女,助理研究员,博士,研究方向:肿瘤药物药理,E-mail: lillianchi@126.com。邵璇(1983-),男,硕士生,研究方向:肿瘤药物药理。

[通讯作者]周文霞(1968-),女,研究员,博士,研究方向:肿瘤药物药理。E-mail: zhouwx@bmi.ac.cn。

d. At the same time, density of IENF under the skin was significantly reduced after PTX treatment, and the proportion of abnormal mitochondria was also increased, showing severe peripheral neuropathy. **Conclusions** Rats with initial body weight of 400 g are more sensitive to establish PTX-induced peripheral neuropathy and are more suitable for CIPN research.

【Key words】 Chemotherapy-induced peripheral neuropathy; Mechanical allodynia; Mechanical hyperalgesia; Adverse reactions

化疗药诱导的外周神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)^[1]是多种化疗药物的共同而严重的不良反应,如铂类、紫杉酚类、埃博霉素、长春花属生物碱类,以及硼替佐米(bortezomib)和来那度胺(lenolidamide)等新上市的化疗药,主要表现为感受神经元异常和神经痛。CIPN 目前已成为肿瘤化疗中最主要的剂量限制因素之一^[1],严重影响了化疗药的疗效。如,高居世界抗肿瘤药物销售额之首的紫杉醇类药物在临床使用中导致的外周神经病变并不会随着停药而得到缓解,而是持续数月甚至数年,并且对目前临床上所使用的任何镇痛药物都不敏感,常导致一部分患者被迫减量直至停药,从而影响化疗效果甚至使化疗归于失败,严重影响患者的生存质量^[2]。目前尚无有效的 CIPN 治疗药物问世。因此,建立 CIPN 动物模型并在此基础上研制可以缓解甚至治愈 CIPN 的药物是当务之急。近十年来,国内外在建立 CIPN 动物模型上进行了诸多尝试,取得了明显进展,其中最常用的是使用 PTX 腹腔注射建立成年雄性 SD 大鼠外周神经病变模型^[3]。但是关于影响 CIPN 模型建立的相关因素却少有涉及,在此基础上筛选和评价 CIPN 药物的研究更是凤毛麟角。本研究拟考察影响 PTX 所致 SD 大鼠 CIPN 模型的影响因素,为筛选和研究防治 CIPN 药物提供理想的动物模型。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物:SD 大鼠,雄性,180~220 g,350~400 g,由军事医学科学院实验动物中心提供[SCXK(军)2002-001]。每 2 只饲养于不锈钢丝笼中,自由摄食饮水。

1.1.2 药品及试剂:紫杉醇,购自北京华素制药股份有限公司,批号 0810201。溶剂聚氧乙基蓖麻油/无水乙醇(1:1)由茹祥斌教授提供。兔抗人 PGP9.5 多抗,Abcam 公司,美国;小鼠抗大鼠 MHC class II RT la(OX-6)单抗,Abcam 公司,美国;Cy3 标记驴抗兔 IgG, BioLegend 公司,美国;FITC 标记驴

抗小鼠 IgG, Santa Cruz 公司,美国。

1.1.3 动物分组及给药:动物分为溶剂对照组和给药组,每组 2~9 只动物。紫杉醇以 1:1 的聚氧乙基蓖麻油(Cremophor, CrEL)和无水乙醇做为溶媒,隔日一次腹腔注射给药 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}$ 共注射 4 次。

1.2 实验方法

1.2.1 机械致痛行为学实验:行为学实验和给药由不同的实验者进行。大鼠放在抬高的铁丝网上,每只大鼠使用一个透明的有机玻璃盒(30 cm × 20 cm × 15 cm)将其罩在下方,限制其活动范围于此玻璃盒内,任其自由活动 5 min 后开始行为学实验。机械性异常性疼痛、机械性痛觉过敏分别通过 4 g 和 15 g 折力的测痛丝进行测试。每只大鼠测试时都遵循折力由小到大的顺序进行。测痛丝刺激大鼠后足掌底中部(避开突起部位)5 s,每种折力的测痛丝刺激每只后足 5 次,每只大鼠共刺激 10 次。每只大鼠两只后足对 4 g、15 g 测痛丝刺激的反应次数和总刺激次数的百分比分别作为该只大鼠的机械性异常性疼痛、机械性痛觉过敏的程度。

1.2.2 免疫细胞化学实验检测表皮下神经纤维:SD 大鼠腹腔注射 100 mg/kg 戊巴比妥钠。先用含有 0.05% 碳酸氢钠和 0.1% 亚硝酸钠的 PBS 快速灌流 1 min,然后灌流 250 mL 新鲜配置的 PB(0.1 M,含 4% 多聚甲醛, pH 7.4) 30 min。切断 SD 大鼠后足在上述固定液中固定过夜。次日取 SD 大鼠后足底的一块远离跟骨、靠近足底突起的皮肤,在含 30% 蔗糖的 PB 溶液中 4% 冷藏保存过夜。包埋冷冻后低温恒温切片(30 μm)。在含有 10% 普通驴血清的 PBS + T 中室温孵育 1 h。使用含有 5% 普通驴血清的 rabbit anti-human PGP9.5 一抗(1:6400 稀释) 4℃ 孵育 24 h。PBS + T 清洗后, donkey anti-rabbit IgG 二抗 Cy3 标记(1:200 稀释) 孵育 1.5 h。mouse anti-rat MHC class II RT la(OX-6)一抗(1:400 稀释) 孵育 1.5 h。PBS + T 清洗后, donkey anti-mouse IgG 二抗 FITC 标记(1:30 稀释) 孵育 1.5 h。使用荧光显微镜 10x 和 20x 物镜,观察和表皮相连的表皮下神经纤维(intraepidermal nerve fiber, IENF)的形态和数目, IENF 没有最短长度要求,在

表皮内分支的 IENF 计为 1 根。

1.2.3 电镜检测坐骨神经细胞线粒体:大鼠如上述方法固定后取大腿中部约 5 mm 的坐骨神经,在上述固定液中固定 3h。将组织转移至含有 10% 蔗糖的 0.1M PB 中,在 4℃ 放置至少 12 h。将组织转移至含 1% 四氧化锇的 0.1M PB (pH7.4) 中,在 4℃ 放置 2 h。室温下,在浓度梯度上升的乙醇和环氧丙烷中将组织脱水。随后将组织包埋于环氧树脂中。使用钻石刀头的超薄切片机制作 70 nm 切片,Formvar 包裹的网收集超薄切片。将切片进行柠檬酸铅和乙酸双氧铀染色。将切片置于 80kV 的电镜下镜检,3130x 用于观察大致情况,24400x 用于线粒体计数。

1.3 数据处理和统计学分析

实验结果数据以“均数 ± 标准差”表示,采用 SPSS v18.0 软件进行具有一个重复测量的方差分析。

2 结果

2.1 PTX 对 SD 大鼠一般情况的影响

实验期间未观察到 5 组大鼠出现脱毛、腹泻、运动失常等情况。每 2 d 或 3 d 测定大鼠体重一次。从图 1(A) 和(B) 的体重动态观测表中可以看出,腹腔注射 4 次 2 mg/kg PTX 对 SD 大鼠的体重增长没有明显的影响。

2.2 PTX 对 SD 大鼠机械性异常性疼痛的影响

从图 2(A)、(B) 可以看出,经 2 mg/kgPTX 腹腔注射 4 次处理后,实验全程均没有观察到初始体重 200 g 的 SD 大鼠有明显的机械性异常性疼痛,但在 17 d 可以观察到初始体重 400 g 的 SD 大鼠有明显的机械性异常性疼痛。

2.3 PTX 对 SD 大鼠异常性疼痛过敏的影响

从图 3(A) 和(B) 可以看出,经 2 mg/kgPTX 腹腔注射 4 次处理后,仅在 17 d 观察到初始体重 200g 的 SD 大鼠有明显的机械性异常性疼痛,但从 8d 到 26d 均可以观察到初始体重 400 g 的 SD 大鼠有明显的机械性痛觉过敏。

2.4 PTX 对 SD 大鼠后足表皮下神经纤维的影响

对大鼠后足表皮切片进行免疫荧光染色检测, IENF 图 4 中粗红线是表皮,表皮下的亮红色丝状物即 PGP9.5 抗体标记的 IENF。从图 4(彩插 2) 中可以看出,对照组 SD 大鼠表皮下 IENF 分布均匀且数量较多,但却几乎观察不到紫杉醇模型组 SD 大鼠

的表皮下 IENF 的存在。表明,PTX 处理后会致 SD 大鼠后足表皮下 IENF 断裂, IENF 密度显著降低(图 5)。

2.5 PTX 对 SD 大鼠坐骨神经细胞线粒体的影响

图 6 中箭头表示正常线粒体,带横线的箭头表示空泡变性的异常线粒体。从图 5 中可以看出,对照组 SD 大鼠的坐骨神经感觉神经元轴突中正常线粒体的比例较高,异常线粒体较少,而 PTX 处理后空泡变性的异常线粒体明显增多。

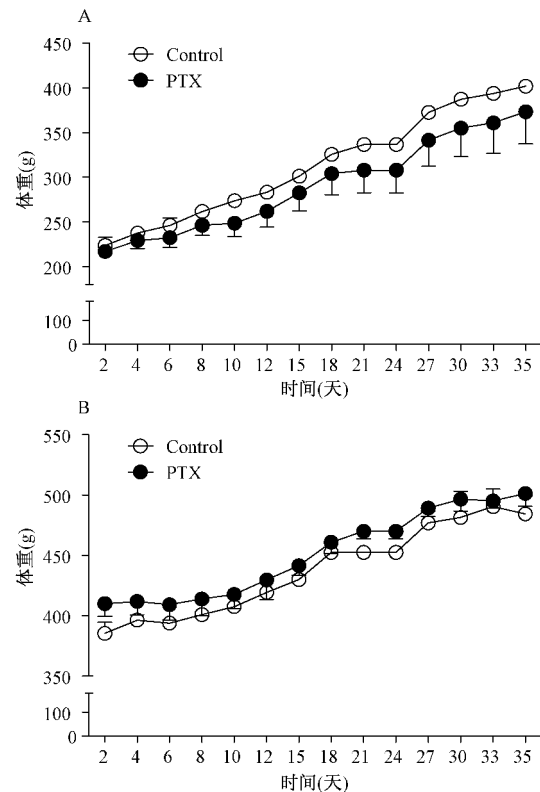


图 1 紫杉醇对 SD 大鼠体重的影响。(A) 初始体重 200 g SD 大鼠;(B) 初始体重 400 g SD 大鼠。

Mean ± SD, n = 2 - 9。其中对照组 2 只,模型组 9 只 SD 大鼠

3 讨论

紫杉醇最先是从小叶红豆杉(Taxus brevifolia) 的树皮中分离出来的治疗实体瘤的最有效和最常用的化疗药物之一。其常见的毒副作用有三种:骨髓抑制、肾毒性和外周神经毒性。骨髓抑制和肾毒性可以通过粒细胞集落刺激因子和大量饮水而分别得到很好的改善。但是,由于缺乏对其治病机制的了解和有效的治疗方法,紫杉醇的外周神经毒性仍然是其严重的剂量限制因素。紫杉醇可导致患者的感受神经元异常和神经痛等的严重的化疗药

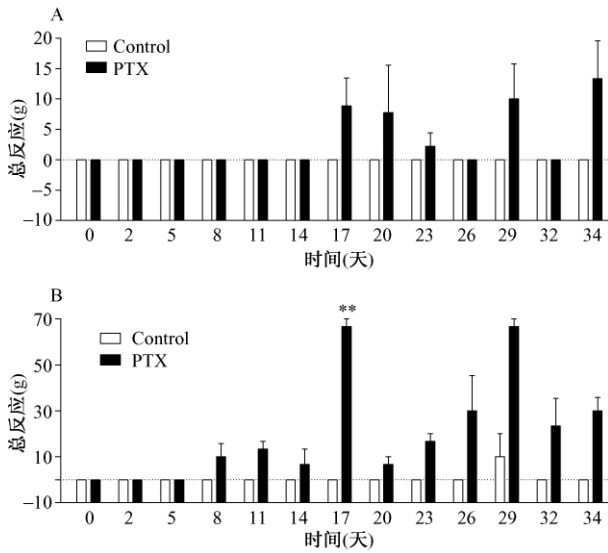


图 2 紫杉醇致 SD 大鼠机械性异常性疼痛的动态观测图。(A) 初始体重 200 g 的 SD 大鼠组; (B) 初始体重 400 g 的 SD 大鼠组。Mean ± SD, n = 2 - 9, 其中对照组 2 只, 模型组 9 只 SD 大鼠。* * P < 0.01, 和对照组相比。

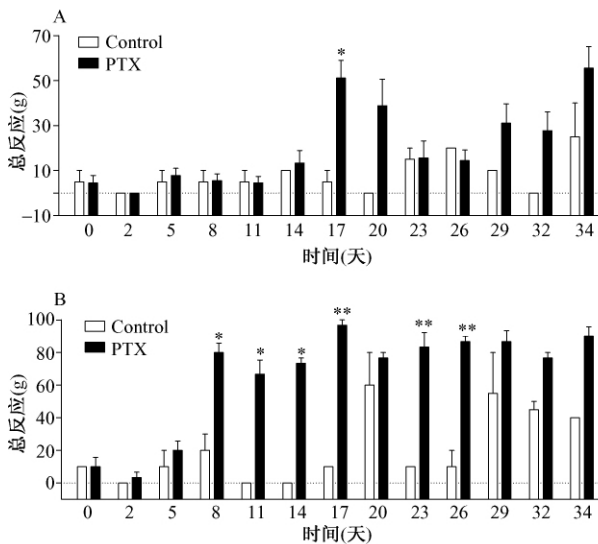


图 3 紫杉醇致 SD 大鼠机械性痛觉过敏的动态观测图。(A) 初始体重 200g 的 SD 大鼠组; (B) 初始体重 400g 的 SD 大鼠组。Mean ± SD, n = 2 - 9。其中对照组 2 只, 模型组 9 只 SD 大鼠。* * P < 0.01 * P < 0.05, 和对照组比

所致外周神经病变,包括机械性异常性疼痛、机械性痛觉过敏、冷敏异常性疼痛、持续性灼烧痛、麻刺感和麻木等症状,并且这些症状不会随着化疗药的停药而得到缓解,而是持续数月甚至数年^[2]。同时由于 CIPN 多对目前临床上所使用的镇痛药物不敏

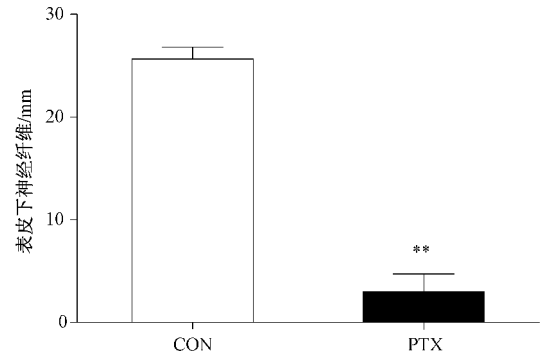


图 5 紫杉醇对 SD 大鼠表皮下神经纤维密度的影响。Mean ± SD, n = 3, * * P < 0.01, 与对照组比。

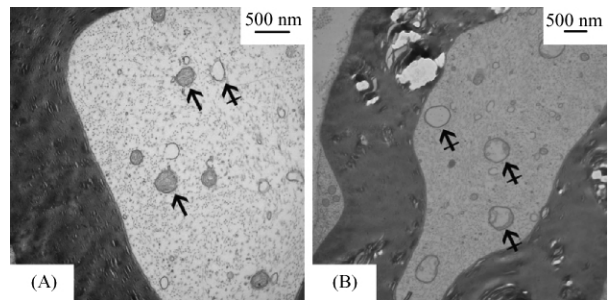


图 6 紫杉醇对 SD 大鼠坐骨神经感觉神经元轴突异常线粒体的影响。电镜镜检 SD 大鼠坐骨神经感觉神经元轴突线粒体 20000 × ~ 40000 ×。箭头表示正常线粒体,带横线的箭头表示空泡变性的异常线粒体。(A) 对照组; (B) PTX 组

感,常导致一部分患者被迫减少化疗药的剂量甚至停药,从而影响化疗效果甚至使化疗归于失败。迄今为止,CIPN 发生发展的机制尚未完全阐明,也没有可以有效缓解或治疗 CIPN 的药物问世^[4,5]。

有国外学者应用紫杉醇腹腔注射建立 SD 大鼠外周神经病变模型,但各种模型的建立条件及方法(如给药剂量、给药频率、动物品系、测定方法等)差别很大。值得注意的是,不同品种的实验动物在筛选 CIPN 有效药物时可能有不同的表现,从而得出不同的结论。有少量文献采用了 Wistar 大鼠、C57BL/6 和 ddY 等小鼠作为模型动物^[4-8]。本实验室也曾尝试使用小鼠作为 CIPN 的模型动物,但前期工作表明,KM 小鼠并不适合用作该病症的模型动物,因为 KM 鼠活泼好动,放置在带铁丝网的高架台上 30 min 后仍未处于静息状态,若此时强行进行行为学测痛实验,恐不能正确反映小鼠的痛觉状态。而 C57BL/6 的情况则稍好些,在大约 30 min 时就进入静息状态,但仍比 SD 大鼠耗时(5min)要长。由于使用小鼠建立的 CIPN 模型持续时间短(4 ~ 5

d)^[7] 和临床 CIPN 症状的长时间持续(~3 个月) 有相当大的差距, 因此小鼠用作 CIPN 模型动物是否能够准确反映临床症状还是值得怀疑的。

目前较多采用的是 SD 大鼠作为 CIPN 模型动物。Sarah J. L. Flatters 等采用大鼠腹腔隔日(0, 2, 4, 6 d) 注射 2 mg/kg 紫杉醇, 总计 8 mg/kg^[9-11]。陈治军等采用大鼠腹腔隔日(1, 3, 5, 7 d) 注射 1 mg/kg 紫杉醇, 总计 4 mg/kg^[12]。据报道, 紫杉醇致外周神经病变属剂量限制性毒性, 没有量效关系, 因此选择能观察到明显病变且未出现明显全身毒性的剂量为佳。本研究对大鼠采用 2 mg/kg 隔日注射共 4 次的方法, 观察到初始体重为 400 g 的大鼠表现出神经病变, 并且其后足 IENF 断裂、密度明显降低表明外周神经病变程度严重, 而此时大鼠体重并未发生明显变化, 表明造模剂量合适。

目前研究 CIPN 的方法包括机械缩足反射(分为特定刺激力度缩足比率、缩足阈值测定两种方式检测)、热敏实验(热板反射) 和冷敏实验(丙酮实验)。陈治军等使用的是机械缩足反射(缩足阈值测定) 和热敏实验方法^[12]; Shad B. Smith 等通过考察 10 种封闭群小鼠的紫杉醇致外周神经病变模型建立可行性, 发现该 10 种小鼠对热敏均不敏感, 而对机械缩足反射(特定刺激力度缩足比率) 及冷敏实验非常敏感^[8]; Sarah J. L. Flatters 等同样单独采用机械缩足反射(特定刺激力度缩足比率) 或连同冷敏实验进行考察^[5, 9, 10, 11]。Elizabeth J. Rahn 等采用机械缩足反射法测定缩足阈值^[13]。日本学者 Takao Hidaka 等考察芍药甘草汤对紫杉醇致外周神经病变的改善效果时采用的是改进过的机械缩足反射方法(特定刺激力度缩足比率)^[7]。我们对各种文献进行统计发现, 采用机械缩足反射测定特定刺激力度缩足比率的报道最多, 该实验周期较长(约为 20 ~ 30 d)^[5, 9, 10, 11], 更能模拟临床状态, 结果更可靠; 而采用机械缩足反射测定缩足阈值的报道略少, 且实验周期较短(5 ~ 7 d), 更适合作为预实验或 CIPN 药物的筛选和初步评价。本研究即选择了更能模拟临床状态的机械缩足反射测定特定刺激力度缩足比率的方法。

采用机械缩足反射法测定大鼠疼痛常用 4 ~ 15 g 折力的测痛丝。由于正常大鼠受到 4 g 折力测痛丝的刺激很少发生缩足反射, 而 CIPN 模型大鼠受到 4 g 折力的刺激会出现明显的缩足反射, 因此 4 g 折力对大鼠足底的刺激所引起的反应最能够代表

机械性异常性疼痛。正常大鼠受到 15 g 折力的测痛丝刺激后有大约 5 ~ 20% 的几率发生缩足反射, 而 CIPN 模型大鼠受到 15 g 折力的刺激出现缩足反射的几率显著增加, 因此 15 g 折力的测痛丝对大鼠足底的刺激所引起的反应最能代表机械性痛觉过敏^[5]。

本研究发现在应用同样剂量的紫杉醇、同样的给药方式和给药频率的情况下, 体重在 350 ~ 400 g 之间的 SD 大鼠比 180 ~ 220 g 之间的 SD 大鼠所表现出来的外周神经病变程度更为严重、持续时间更长, 更适用于进行治疗药物筛选和评价。至于初始体重 400g 左右的 SD 大鼠对紫杉醇所致外周神经病变更为敏感的原因, 我们分析认为, 可能是由于初始体重 400g 的 SD 大鼠的有效剂量较大, 也可能与老年大鼠对化疗药所致外周神经病变更为敏感有关, 还有待进一步的研究。

综上所述, 给予初始体重 400g 的 SD 大鼠隔日腹腔注射 2 mg/kg 的 PTX 共 4 次的方法成功建立了紫杉醇致外周神经病变动物模型, 与临床 CIPN 患者所表现出来的典型症状和长时间持续的特征一致, 该模型能够较为准确地模拟临床相关症状。本研究报道了体重/月龄、造模药物剂量可能对紫杉醇致 SD 大鼠外周神经病变模型有重要影响, 为筛选缓解紫杉醇和长春新碱所致外周神经病变的药物建立相对稳定、可靠的动物模型, 并为探讨 CIPN 发生的机制奠定了一定基础。

参考文献:

- [1] Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies [J]. Eur J Cancer. 2008, 44(11): 1507-1515.
- [2] Kawashiri T, Egashira N, Itoh Y, Shimazoe T, Ikegami Y, Yano T, Yoshimura M, Oishi R. Neurotrophin reverses paclitaxel-induced neuropathy without affecting anti-tumour efficacy [J]. Eur J Cancer. 2009, 45(1): 154-163.
- [3] Lacouture ME, Melosky BL. Cutaneous reactions to anticancer agents targeting the epidermal growth factor receptor: a dermatology-oncology perspective [J]. Skin Therapy Lett. 2007, 12(6): 1-5.
- [4] Pascual D, Goicoechea C, Burgos E, Martín MI. Antinociceptive effect of three common analgesic drugs on peripheral neuropathy induced by paclitaxel in rats [J]. Pharmacol Biochem Behav. 2010, 95(3): 331-337.

(下转第 130 页)

使用一定量的法国合生元益生菌冲剂,调整机体的免疫功能和营养状态,促进有益菌的增殖,证明了法国合生元益生菌冲剂对肠道菌群的调节作用。以上研究结果为临床使用合生元益生菌冲剂和相关方面实验研究,进一步提供安全有效的实验证据。但是,合生元益生菌冲剂对肠道微生物的定植抗力如何尚需进一步研究。

参考文献:

[1] 徐永杰,张波,张祎腾.牛蒡多糖的提取及对小鼠肠道菌群

的调节作用[J],食品科学营养卫生,2009,30(23):428-431.

[2] 中华人民共和国卫生部.保健食品检验与评价技术规范(2003年版)[S].

[3] 陈琛,江振友,宋克玉,等.中草药对小鼠肠道菌群影响的实验研究[J].中国微生态学杂志,2011,23(1):15-17

[4] 钟耀广主编.功能性食品[M],化学工业出版社,2004,(1)

(修回日期)2011-09-16

(上接第 135 页)

[5] Flatters SJ, Bennett GJ. Ethosuximide reverses paclitaxel-and vincristine-induced painful peripheral neuropathy [J]. Pain. 2004,109(1-2):150-161.

[6] Gauchan P, Andoh T, Kato A, Sasaki A, Kuraishi Y. Effects of the prostaglandin E1 analog limaprost on mechanical allodynia caused by chemotherapeutic agents in mice [J]. J Pharmacol Sci. 2009,109(3):469-472.

[7] Hidaka T, Shima T, Nagira K, Ieki M, Nakamura T, Aono Y, Kuraishi Y, Arai T, Saito S. Herbal medicine Shakuyaku-kanzo-to reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy in mice [J]. Eur J Pain. 2009,13(1):22-27.

[8] Smith SB, Cramer SE, Mogil JS. Paclitaxel-induced neuropathic hypersensitivity in mice responses in 10 inbred mouse strains [J]. Life Sci. 2004,74(21):2593-2604.

[9] Flatters SJ, Xiao WH, Bennett GJ. Acetyl-L-carnitine prevents and reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy [J]. Neurosci Lett. 2006,397(3):219-223.

[10] Jin HW, Flatters SJ, Xiao WH, Mulhern HL, Bennett GJ.

Prevention of paclitaxel-evoked painful peripheral neuropathy by acetyl-L-carnitine effects on axonal mitochondria, sensory nerve fiber terminal arbors [J]. Exp Neurol. 2008,210(1):229-237.

[11] Xiao WH, Bennett GJ. Chemotherapy-evoked neuropathic pain Abnormal spontaneous discharge in A-fiber and C-fiber primary afferent neurons and its suppression by acetyl-L-carnitine [J]. Pain. 2008,135(3):262-270.

[12] 陈治军,田玉科,罗放,曹菲,王平.紫杉醇致大鼠外周神经病理性疼痛模型的建立[J].华中科技大学学报(医学版),2008,37(6):785-790.

[13] Rahn EJ, Zvonok AM, Thakur GA, Khanolkar AD, Makriyannis A, Hohmann AG. Selective activation of cannabinoid CB2 receptors suppresses neuropathic nociception induced by treatment with the chemotherapeutic agent paclitaxel in rats [J]. J Pharmacol Exp Ther. 2008,327(2):584-591.

(修回日期)2011-09-19



a. 肠杆菌(EMB 培养基); b. 肠球菌(叠氮钠结晶紫七叶苷培养基); c. 双歧杆菌(BBS 培养基)

a. E.coli(EMB Medium); b. Enterococcus(Crystal violet sodium azide medium Aescin glycosides); c. Bifidobacterium(BS Medium)

图 2 肠杆菌、肠球菌和乳杆菌培养基上培养结果

Fig. 2 E.coli, Enterococcus end Lactobacillus Medium on the culture results



图 3 API50CHI 乳杆菌的碳水化合物鉴定结果

Fig. 3 API50CHI carbohydrates Lactobacillus identification results

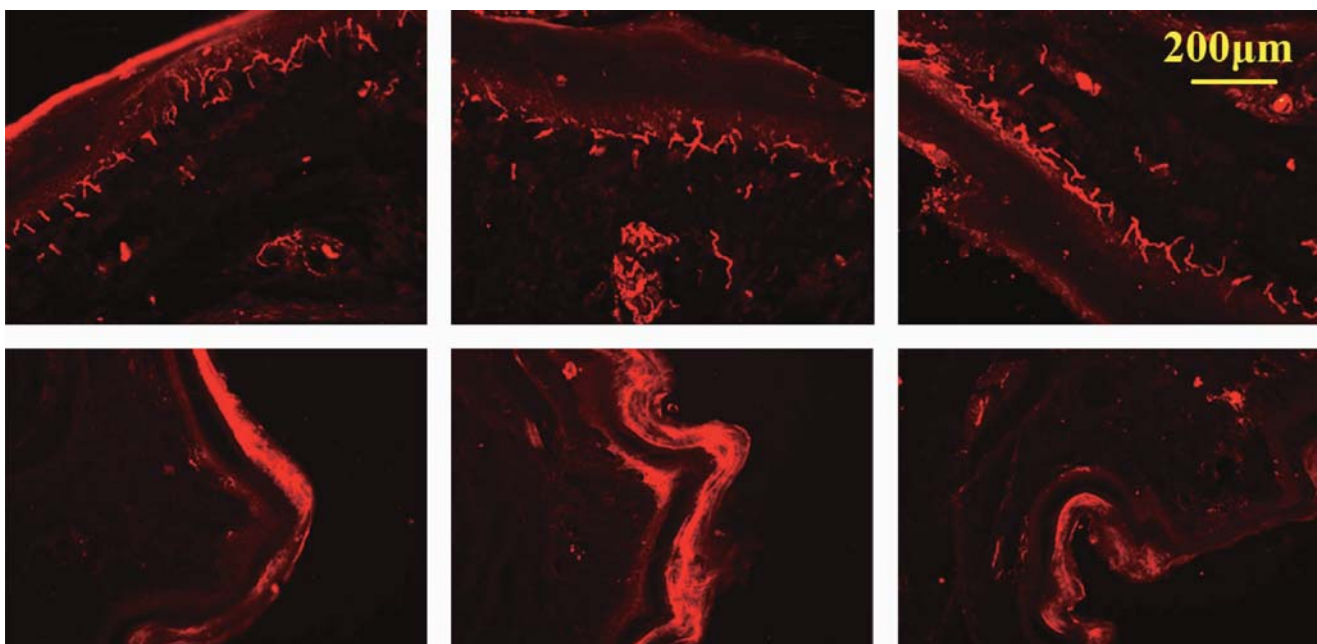


图 4 紫杉醇对 SD 大鼠 IENF 的影响。荧光显微镜检测 PGP9.5 标记的 SD 大鼠后足表皮下的 IENF,100× 每组观察 3 只 SD 大鼠。(A)对照组;(B) PTX 处理组