

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190058

二甲双胍治疗坐骨神经结扎诱发大鼠神经病理性疼痛的效应

王之遥, 李瑋珊, 李艾伦, 方 芳, 仓 静*

复旦大学附属中山医院麻醉科, 上海 230032

[摘要] **目的:**探讨二甲双胍治疗坐骨神经慢性压迫损伤(chronic constriction injury, CCI)诱发大鼠神经病理性疼痛的效应。**方法:**SPF级健康雌性SD大鼠48只, 7~9周龄, 180~200 g, 采用随机数字表法将其分为正常对照组(Naive组)、假手术组(Sham组)、CCI组和CCI+二甲双胍组(Met组), 每组12只。二甲双胍采用灌胃方式给药, 每次剂量45 mg/kg, 从CCI建模前3 d开始给药, 每天2次, 持续至建模后第7天。分别于建模前(基线水平), 术后3 d、7 d、10 d、14 d记录建模侧(左侧)后足机械缩足反射阈值(MWT)、热缩足潜伏期(TWL)和冷刺激诱发缩足次数(TNCW); 第3、14天使用CatWalk步态分析系统测定各组大鼠的步态。**结果:**与Naive组比较, CCI组和Met组大鼠左足MWT降低、TWL缩短、TNCW减少($P<0.05$); CCI组大鼠左侧足印面积缩小、完整足印的平均强度减弱、站立时间缩短、步周长减小、摆动时间延长, 并持续至建模后第14天($P<0.05$); Met组大鼠左侧足印面积缩小、完整足印的平均强度减弱; Sham组上述指标无明显改变。与CCI组相比, Met组大鼠左足MWT升高、TWL延长、TNCW增加($P<0.05$); Met组大鼠左侧足印面积增大、完整足印的平均强度增强、站立时间延长以及步周长增加($P<0.05$), 摆动时间无明显改变。**结论:**二甲双胍可缓解CCI诱发神经病理性疼痛大鼠机械痛觉过敏和冷热痛觉过敏, 且能改善神经病理性疼痛大鼠的步态。

[关键词] 神经病理性疼痛; 慢性压迫损伤; 二甲双胍; 大鼠

[中图分类号] R 977.1⁺5 **[文献标志码]** A

Effect of metformin for treatment of neuropathic pain induced by sciatic nerve chronic constriction injury in rats

WANG Zhi-yao, LI Wei-shan, LI Ai-lun, FANG Fang, CANG Jing*

Department of Anesthesiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effect of metformin for treatment of neuropathic pain induced by sciatic nerve chronic constriction injury in rats. **Methods:** Forty-eight female SPF Sprague-Dawley rats (age, 7-9 weeks; weight, 180-200 g) were randomly divided into 4 groups ($n=12$ in each group): control group (Naive group), sham operation group (Sham group), CCI group and CCI + metformin group (Met group). Metformin (45 mg/kg, 2 times every day) was administrated orally from 3 d before to 7 d after operation. The left mechanical paw withdrawal threshold (MWT), thermal paw withdrawal latency (TWL), and number of cold stimulated paw withdrawal were measured before operation (baseline) and 3 d, 7 d, 10 d, 14 d after operation. CatWalk analysis system was used to measure the change in gait of rats in all groups 3 d and 14 d after operation. **Results:** Compared with the Naive group, the left MWT, TWL, and TNCW decreased in the CCI and Met groups ($P<0.05$). Compared with Naive group, print area, mean print intensity, stand time, and stride length of left paw of rats decreased, but swing time increased in the CCI group, and continued to 14 d after operation ($P<0.05$); The print area, mean print intensity decreased in the Met group; above indexes in the Sham group were unchanged. Compared with the CCI group, the left MWT, TWL, and TNCW increased in Met group ($P<0.05$). Compared with the CCI group, the print area, mean print intensity, stand time, stride length of left paw of rats improved in the Met group ($P<0.05$), but the swing time was unchanged. **Conclusions:** Metformin can alleviate mechanical hyperalgesia, thermal and cold allodynia in rats with CCI-induced neuropathic pain, and can improve the gait of rats with neuropathic pain.

[Key Words] neuropathic pain; chronic constriction injury; metformin; rats

[收稿日期] 2019-01-11 **[接受日期]** 2019-04-10

[基金项目] 复旦大学附属中山医院青年基金(2016ZSQN62). Supported by the Young Fund of Zhongshan Hospital, Fudan University (2016ZSQN62).

[作者简介] 王之遥, 博士, 住院医师. E-mail: wangzhiyao0313@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990; E-mail: cangjing_zs@sina.com

神经病理性疼痛是由各种原因导致的以神经病理性改变为主的顽固性疼痛,主要表现为痛觉过敏、疼痛异常。其发病机制较为复杂,是疼痛治疗的难点之一。目前临床上常用的治疗药物包括抗抑郁药、抗癫痫药、阿片类镇痛药、局麻药以及非甾体类抗炎药等,治疗效果均不理想^[1]。二甲双胍作为临床上2型糖尿病治疗的一线用药,可达到良好的降糖效果且不良反应少。近年来,二甲双胍降糖以外的作用越来越被重视。已有研究^[2-6]发现,二甲双胍具有抗炎、抗肿瘤以及调节脂质代谢等作用。临床研究^[7-8]表明,二甲双胍作为辅助用药联合加巴喷丁和曲马多对神经病理性疼痛患者安全有效,但相关报道有限。本研究拟评价二甲双胍治疗单侧坐骨神经慢性压迫损伤(chronic constriction injury,CCI)诱发的大鼠神经病理性疼痛的效应,为临床研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 主要仪器及试剂 辐射热测试仪购自美国 IITC Life Science 公司, Von Frey 纤毛购自美国 Stoelting 公司, CatWalk 步态分析系统购自荷兰 Noldus 公司。戊巴比妥钠、二甲双胍购自美国 Sigma 公司。丙酮溶液(纯度>99.5%)购于国药集团化学试剂北京有限公司。

1.2 动物分组及模型制备

1.2.1 动物来源及饲养 SPF 级雌性 SD 大鼠初始体质量 180~200 g, 7~9 周龄, 由复旦大学上海医学院动物实验中心提供, 以 5 只/笼饲养。所有动物可在笼内自由活动、摄食和饮水。保持饲养环境温度 23℃ 及相对恒定湿度; 12 h 昼夜循环光照并定期更换垫料。所有动物在实施手术以及行为实验时均严格遵守国际疼痛研究学会(IASP)的相关标准。采用随机数字表法, 将其分为 4 组($n=12$): 正常对照组(Naive 组)、假手术组(Sham 组)、CCI 组和 CCI+二甲双胍组(Met 组)。

1.2.2 神经病理性疼痛模型的建立及给药方法 根据 Bennet 和 Xie^[9]的方法建立坐骨神经 CCI 模型。将大鼠称质量后, 将 4% 戊巴比妥按 0.2 mL/100 g 的剂量进行腹腔注射麻醉。大鼠采取侧卧位, 备皮并用乙醇消毒术区。在左侧股骨下方约 1 cm 平行于股骨切开皮肤, 钝性分离肌肉暴露坐骨神经; 在神经三支分叉以上的位置用 4-0 含铬羊肠线结扎坐骨神经 4 道, 每道间隔约 1 mm, 保证结扎

神经的长度为 4~5 mm, 结扎的松紧度以见周围肌肉轻微抽动为佳; 逐层缝合肌肉层以及皮肤; 最后再次消毒手术区域。Sham 组仅暴露而不结扎坐骨神经, 其他组手术操作与 CCI 组相同。造模手术由同一人操作, 以保证手术效果的均一性。Met 组采用灌胃方式给药, 每次剂量 45 mg/kg, 从 CCI 建模前 3 d 开始给药, 每天上午 8:00 至 9:00 和下午的 6:00 至 7:00, 持续至术后第 7 天。

1.3 疼痛行为学观察 分别于建模前(基线, D0), 建模后第 3、7、10、14 天观察并记录大鼠伤口愈合情况及舔咬肢体、疼痛相关行为。根据文献^[10]采用 Von Frey 法测定机械缩足反射阈值(mechanical withdrawal threshold, MWT): 在安静舒适环境中将大鼠单独放置于带金属网底(孔径 0.5 cm×0.5 cm)的透明有机玻璃笼内, 适应 30 min 后用不同标号的 Von Frey 丝(美国 Stoelting 公司)垂直刺激术侧后足足底部, 将 Von Frey 丝弯曲至约 45°并持续 3~5 s。记录产生快速缩足、抬足、抖动或舔舐反应时对应的 Von Frey 丝标号。每种标号的 Von Frey 丝均被测定至少出现 3 次阳性反应或 3 次无反应, 每次刺激均间隔至少 10 s。逐渐增加刺激强度至同一标号 Von Frey 丝出现至少 3 次阳性反应, 记录此时所用的 Von Frey 丝的标号作为 MWT。

1.4 热缩足反射潜伏期(thermal withdrawal latency, TWL)的测定 在安静舒适环境中将大鼠单独放置于透明有机玻璃笼内, 适应 30 min 后用热辐射疼痛刺激仪照射大鼠术侧后足足底, 在照射 20 s 内当产生快速缩足、扬足或舔足反应时立即停止照射, 并记录下此时照射的持续时间。重复测量 5 次, 每次间隔至少 5 min, 将 5 次的持续照射时间取平均值作为 TWL。

1.5 冷刺激诱发缩足次数(number of cold-stimulated paw withdrawal, TNCW)的测定 根据文献^[11]采用丙酮冷刺激法, 在安静舒适环境中将大鼠单独放置于带金属网底(孔径 0.5 cm×0.5 cm)的透明有机玻璃笼内, 适应 30 min 后用 0.1 mL 丙酮测定大鼠的疼痛反应阈值。测定方法: 用 0.1 mL 丙酮刺激术侧后足足底部, 记录 2 min 内大鼠所测后足的阳性反应次数。阳性反应为后足抬起、甩腿或舔足、拭足。测试 3 次, 测试间隔时间至少 5 min, 将平均 3 次的阳性反应次数作为 TNCW。

1.6 CatWalk 步态测定 采用 CatWalk 步态分析系统对各组大鼠进行运动步态测定。大鼠在测试

前预先放在测试环境中 30 min,温度控制在 23℃左右,室内开红色光并保持安静。调整摄像头保证每次都能采集到至少 4 个站立时间。测试时,将大鼠放在 CatWalk 通道的一端,通道宽度设置为大鼠身宽的 1.5 倍,使大鼠自行走过,选取 20 cm 的距离进行记录,把通过时间控制在 1~2 s。当大鼠的脚掌与玻璃平板的表面接触时,下方摄像头即可捕捉到脚印图像并传送到计算机,通过相应程序(CatWalk XT 10.0)进行分析。每只大鼠至少重复测试 3 次。合格的测试需满足以下条件:脚印数≥10 个,动物总行走时间控制在 1~8 s,速度方差小于 60 cm/s。

足印面积指在站立时相脚掌接触平板的总面积,与完整足印的平均强度均可反映行走时肢体的承重情况。而站立时间和摆动时间与受累侧肢体的疼痛和动物的保护性行为相关。站立时间指大鼠脚掌每次接触底板的时间。摆动时间指大鼠脚掌 2 次接触平板的间隔时间。另外记录步周长。

1.7 统计学处理 采用 GraphPad Prism 7.0 统计学软件进行分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用重复测量设计的方差分析。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 大鼠建模情况 各组大鼠术后皮肤切口愈合良好,未发生舔咬肢体现象。大鼠 CCI 建模后 3 d 逐渐出现术侧足趾并拢轻度外翻,后肢行走无力,呈跛行步态。结果(表 1)表明:与 Naive 组相比,CCI 组和 Met 组大鼠在建模后 3~14 d 左足 MWT 显著降低($P<0.05$),Sham 组左足 MWT 无明显改变;与 CCI 组相比,Met 组大鼠 3~14 d 左足 MWT 明显升高($P<0.05$)。

表 1 各组大鼠左足机械缩足反射阈值

时间点	m/g			
	Naive 组	Sham 组	CCI 组	Met 组
D0	21.6±4.6	26.0±0.0	23.3±3.8	24.9±2.5
D3	21.6±6.0	23.8±4.9	8.6±4.7*▲	14.8±7.0*△▲
D7	26.0±0.0	23.8±4.9	4.4±0.9*▲	12.6±3.4*△▲
D10	26.0±0.0	23.8±4.9	4.4±1.7*▲	13.0±2.7*△▲
D14	26.0±0.0	23.8±4.9	2.0±0.0*▲	10.0±0.0*△▲

* $P<0.05$ 与 Naive 组比;△ $P<0.05$ 与 CCI 组相比;▲ $P<0.05$ 与 D0 相比

2.2 各组大鼠左足 TWL 的对比 结果(表 2)表明:与 Naive 组相比,CCI 组和 Met 组大鼠在建模后 3~14 d 左足 TWL 缩短($P<0.05$),Sham 组 TWL 未见明显改变;与 CCI 组相比,Met 组大鼠 3~14 d 左足 TWL 明显延长($P<0.05$)。

表 2 各组大鼠左足热缩足反射潜伏期

时间点	t/s			
	Naive 组	Sham 组	CCI 组	Met 组
D0	16.4±1.5	13.6±1.0	16.3±1.3	13.7±1.4
D3	16.4±1.5	14.9±1.8	8.2±1.1*▲	11.6±1.6*△
D7	15.7±1.5	13.9±0.4	9.4±1.1*▲	14.0±2.1*△
D10	15.7±1.5	13.9±0.4	8.8±0.8*▲	12.0±1.3*△
D14	15.7±1.5	13.9±0.4	8.3±0.6*▲	10.0±1.5*△

* $P<0.05$ 与 Naive 组比;△ $P<0.05$ 与 CCI 组相比;▲ $P<0.05$ 与 D0 相比

2.3 各组大鼠左足 TNCW 的对比 结果(表 3)表明:与 Naive 组相比,CCI 组和 Met 组大鼠在建模后 3~14 d 左足 TNCW 减少($P<0.05$),Sham 组 TNCW 未见明显改变;与 CCI 组相比,Met 组大鼠 3~14 d 左足 TNCW 明显增加($P<0.05$)。

表 3 各组大鼠左足冷刺激诱发缩足次数

时间点	f/次			
	Naive 组	Sham 组	CCI 组	Met 组
D0	16.4±1.5	13.6±1.0	16.3±1.3	13.7±1.4
D3	16.4±1.5	14.9±1.8	8.2±1.1*▲	11.6±1.6*△
D7	15.7±1.5	13.9±0.4	9.4±1.1*▲	14.0±2.1*△
D10	15.7±1.5	13.9±0.4	8.8±0.8*▲	12.0±1.3*△
D14	15.7±1.5	13.9±0.4	8.3±0.6*▲	10.0±1.5*△

* $P<0.05$ 与 Naive 组比;△ $P<0.05$ 与 CCI 组相比;▲ $P<0.05$ 与 D0 相比

2.4 各组大鼠左侧足印面积、完整足印的平均强度、站立时间及步周长的对比 结果(表 4)表明:与 Naive 相比,CCI 组大鼠左侧足印面积缩小、完整足印的平均强度减弱、站立时间缩短、步周长减小、摆动时间延长,并持续至建模后第 14 天($P<0.05$);Met 组大鼠左侧足印面积缩小、完整足印的平均强度减弱。与 CCI 组相比,Met 组大鼠左侧足印面积增加、完整足印的平均强度增强、站立时间延长及步周长增加($P<0.05$),摆动时间无明显改变。Sham 组上述指标在造模前后的各时间点均与对照组差异无统计意义。

表 4 各组大鼠左侧足印面积、完整足印的平均强度、站立时间、步周长等的对比				
指 标	Naive 组	Sham 组	CCI 组	Met 组
足印面积 s/cm ²				
D0	2.8±0.7	2.6±0.2	2.4±0.5	2.3±0.3
D3	2.2±0.1	2.2±0.6	0.1±0.1*▲	1.0±0.4*△▲
D14	3.1±0.1	3.1±0.9	0.1±0.2*▲	1.2±0.6*△▲
足印的平均强度				
D0	110.7±12.3	110.8±1.6	107.4±5.1	105.1±4.7
D3	103.4±3.3	105.6±2.4	52.1±24.5*▲	79.7±8.8*△
D14	118.0±2.5	115.6±6.8	49.8±35.4*▲	83.3±14.4*△
站立时间 t/s				
D0	0.3±0.1	0.3±0.0	0.4±0.1	0.3±0.1
D3	0.4±0.0	0.3±0.1	0.1±0.1*▲	0.3±0.0△
D14	0.3±0.1	0.3±0.0	0.1±0.1*▲	0.3±0.2△
步周长 l/cm				
D0	11.7±0.9	12.2±0.7	11.9±1.7	13.5±0.9
D3	12.8±1.0	11.7±2.5	4.3±3.0*▲	10.5±1.4△
D14	14.0±1.0	12.6±1.7	3.4±4.6*▲	9.7±3.1*△
摆动时间 t/s				
D0	0.1±0.0	0.1±0.0	0.1±0.0	0.1±0.0
D3	0.1±0.0	0.1±0.0	0.3±0.1*▲	0.2±0.1
D14	0.1±0.0	0.1±0.0	0.3±0.1*▲	0.2±0.0

* P<0.05 与 Naive 组比;△P<0.05 与 CCI 组相比;▲P<0.05 与 D0 相比

3 讨 论

坐骨神经 CCI 大鼠模型是最经典的神经病理性疼痛动物模型。该模型的优点在于与神经病理性疼痛患者的临床表现接近,并且为选择性的较粗的有髓鞘的神经纤维损伤,而参与痛觉传递 C 纤维保留^[9]。轴突损伤的异位放电和神经结扎的炎症反应共同导致疼痛的产生。此外,由于低龄和低体质量的雌性大鼠对于伤害性刺激更为敏感^[12-13],故本研究选择 7~9 周龄、体质量 180~200 g 的雌性大鼠作为研究对象。行为学的结果发现,与 Naive 组相比,CCI 组大鼠在建模后 3 d 左足 MWT 降低、TWL 缩短、TNCW 减少,而 Sham 组大鼠各指标无明显改变,提示大鼠 CCI 模型建立成功。

除机械和冷热触发痛之外,本研究还进一步分析了 CCI 模型大鼠的步态变化。已有文献^[14-15]报道,CatWalk 步态分析中的足印面积以及完整足印的平均强度等参数与 Von Frey 法检测结果明显相关,说明其可作为一种更为客观的方法评估疼痛行为,避免了 Von Frey 方法的主观影响。本研究结

果证实 CCI 组大鼠左侧足印面积缩小、完整足印的平均强度减弱及站立时间缩短,而摆动时间延长。另外,本研究还发现,CCI 组大鼠的步周长减小以及站立时间缩短,说明造模后大鼠会由于患侧后肢疼痛而减少该侧肢体承重以及与地板接触的时间,并且行走时步伐会缩短。

既往研究^[16]显示,磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)作为控制能量代谢的重要内源性激酶在痛觉调节中发挥至关重要的作用,其经典的激动剂包括白藜芦醇、二甲双胍等。Inyang 等^[17]利用成年雄性 BALB/c 小鼠建立 SNI 神经病理性疼痛小鼠模型,予以腹腔注射二甲双胍,结果发现,二甲双胍治疗后的神经病理性疼痛小鼠术侧机械痛阈比给药前明显升高,提示二甲双胍能减轻 SNI 神经病理性疼痛雄性小鼠的痛觉。葛安琪等^[18]发现,腹腔注射二甲双胍可明显逆转骨癌痛大鼠的机械痛阈;二甲双胍治疗后,大鼠脊髓背角 p-STAT3 的表达显著降低。Lu 等^[19]发现,在损伤神经的周围局部注射 AMPK 激动剂也可升高神经病理性疼痛

大鼠的 MWT,其治疗作用可能与巨噬细胞释放内啡肽有关。然而,上述研究均仅对神经病理性疼痛大鼠的机械痛阈进行评估,方法较为单一。

本研究神经病理性疼痛大鼠采取二甲双胍灌胃的方法(模拟临床常用的给药方式)来进行疼痛干预,并且对神经病理性疼痛大鼠进行行为学评估。结果表明,二甲双胍可缓解 CCI 诱发神经病理性疼痛大鼠机械痛觉过敏,与既往研究结果相仿。此外,本研究结果还发现,二甲双胍同样可以改善 CCI 大鼠的冷热痛觉过敏及步态,说明二甲双胍可对不同种类的痛觉神经通路产生抑制效应。该效应的机制可能为:一方面,二甲双胍可通过激活中枢神经细胞(小胶质细胞、星型胶质细胞)AMPK 通路,抑制白细胞介素 1β (IL- 1β)、IL-6 等促炎介质释放,进而产生中枢性镇痛效应;另一方面,二甲双胍通过抑制细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)活性,降低电压门控通道 Nav1.7 的磷酸化水平,减少损伤后外周神经的异位放电,进而减轻疼痛^[20]。然而,二甲双胍调控神经病理性疼痛的具体机制及是否在神经免疫方面产生影响,仍需进一步证实。

参考文献

- [1] COHEN S P, MAO J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications[J]. *BMJ*, 2014, 348: f7656.
- [2] YUAN R, WANG Y, LI Q, et al. Metformin reduces neuronal damage and promotes neuroblast proliferation and differentiation in a cerebral ischemia/reperfusion rat model[J]. *Neuroreport*, 2019, 30(3): 232-240.
- [3] COYLE C, CAFFERTY F H, VALE C, et al. Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27, (12): 2184-2195.
- [4] ARAUJO A A, PEREIRA A, MEDEIROS C, et al. Effects of metformin on inflammation, oxidative stress, and bone loss in a rat model of periodontitis[J]. *PLoS One*, 2017, 12 (8): e0183506.
- [5] MIN Q Q, QIN L Q, SUN Z Z, et al. Effects of metformin combined with lactoferrin on lipid accumulation and metabolism in mice fed with high-fat diet[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): e1628.
- [6] 刘 灿, 王 峰, 樊青霞. 二甲双胍抗肿瘤治疗的临床研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(20): 1027-1032.
- [7] SHIERS S, PRADHAN G, MWIRIGI J, et al. Neuropathic Pain creates an enduring prefrontal cortex dysfunction corrected by the type II diabetic drug metformin but not by gabapentin[J]. *J Neurosci*, 2018, 38, (33): 7337-7350.
- [8] PECIKOZA U B, TOMIC M A, MICOV A M, et al. Metformin synergizes with conventional and adjuvant analgesic drugs to reduce inflammatory hyperalgesia in rats[J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(4): 1317-1329.
- [9] BENNETT G J, XIE Y K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man[J]. *Pain*, 1988, 33(1): 87-107.
- [10] BONIN R P, BORIES C, DE KONINCK Y. A simplified up-down method (SUDO) for measuring mechanical nociception in rodents using von Frey filaments[J]. *Mol Pain*, 2014, 10: 26.
- [11] 徐 爽, 来宝长, 张耀川, 等. 大鼠部分坐骨神经损伤模型中机械痛敏和冷痛敏的性别差异[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2013, 19(3): 139-144.
- [12] RACINE M, TOUSIGNANT-LAFLAMME Y, KLODA L A, et al. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception - Part 1: Are there really differences between women and men? [J]. *Pain*, 2012, 153(3): 602-618.
- [13] MOGIL J S, BAILEY A L. Sex and gender differences in pain and analgesia[J]. *Prog Brain Res*, 2010, 186: 141-157.
- [14] VRINTEN D H, HAMERS F F. 'CatWalk' automated quantitative gait analysis as a novel method to assess mechanical allodynia in the rat; a comparison with von Frey testing[J]. *Pain*, 2003, 102(1-2): 203-209.
- [15] GABRIEL A F, MARCUS M A, WALENKAMP G H, et al. The CatWalk method: assessment of mechanical allodynia in experimental chronic pain[J]. *Behav Brain Res*, 2009, 198 (2): 477-480.
- [16] ASIEDU M N, DUSSOR G, PRICE T J. Targeting AMPK for the alleviation of pathological pain[J]. *Exp Suppl*, 2016, 107: 257-285.
- [17] INYANG K E, SZABO-PARDI T, WENTWORTH E, et al. The antidiabetic drug metformin prevents and reverses neuropathic pain and spinal cord microglial activation in male but not female mice[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139: 1-16.
- [18] 葛安琪, 殷 红, 李登峰, 等. 二甲双胍通过减少 STAT3 磷酸化缓解大鼠骨痛[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33, (6): 844-848.
- [19] LU L, PAN C, CHEN L, et al. AMPK activation by perisciatric nerve administration of ozone attenuates CCI-induced neuropathic pain in rats[J]. *J Mol Cell Biol*, 2017, 9 (2): 132-143.
- [20] 董 欣, 万 琪. AMPK 在慢性疼痛中作用的研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(10): 774-776.

[本文编辑] 吴秀萍, 贾泽军