

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.02.010

糖尿病大鼠脊髓内高迁移率族蛋白-1 参与调节机械性痛敏的机制

孙 鹏¹ 王晓东¹ 王志国¹ 陈仁义¹ 陈 磊^{2△}

(1 武警天津总队医院医务处 天津 300162; 2 武警天津总队医院 天津 300162)

摘要 目的:观察高迁移率族蛋白-1 (high mobility group box-1, HMGB1) 在糖尿病大鼠脊髓内的表达变化,探索其参与糖尿病性机械性痛觉过敏的具体机制,进一步阐明糖尿病性痛的机制,为糖尿病疼痛的治疗提供新的思路。**方法:**(1) 36 只 SD 大鼠随机分成 6 组(n=6),分别为正常大鼠组、糖尿病大鼠对照组、糖尿病 7 d 组、14 d 组、21 d 组和 28 d 组。通过 Real-time PCR 法检测各组大鼠脊髓内 HMGB1 mRNA 的表达情况。(2) 24 只 SD 大鼠分成 4 组(n=6)制作糖尿病大鼠模型,在造模后第 28 d 鞘内给予生理盐水、HMGB1 的中和抗体 10、30 和 100 μ g,检测糖尿病大鼠模型在各时间点的机械性缩足阈值。(3) 30 只 SD 大鼠随机分成 5 组(n=6),其中 4 组给予链尿佐菌素制作糖尿病大鼠模型。模型制作 28 d 后鞘内给予生理盐水、HMGB1 的中和抗体 10、30 和 100 μ g。另一组大鼠腹腔给予生理盐水,作为糖尿病大鼠的对照组。检测各组大鼠脊髓的 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 mRNA 的表达。**结果:**(1) 糖尿病大鼠模型制作 21 d 和 28 d,脊髓内 HMGB1 mRNA 的表达显著上调($P < 0.05$)。(2) 糖尿病大鼠鞘内给予 HMGB1 中和抗体 30 和 100 μ g 后,可以在长达 24 h 的时间内扭转模型大鼠的机械性痛敏 ($P < 0.05$)。(3) 糖尿病大鼠造模 28 d 后,鞘内给予 HMGB1 的中和抗体 30 和 100 μ g 可以明显逆转糖尿病大鼠脊髓内的 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 mRNA 的表达($P < 0.05$)。**结论:**糖尿病大鼠脊髓内 HMGB1 显著上调,鞘内给予 HMGB1 的中和抗体可以通过抑制脊髓内 TNF- α 等细胞因子的表达而扭转糖尿病大鼠的机械性痛敏。以上结果提示,脊髓 HMGB1 可能参与了糖尿病机械性痛敏状态的维持过程。我们的研究对脊髓 HMGB1 参与糖尿病大鼠的疼痛的机制进行初步的探讨,为糖尿病性痛的治疗提供新的思路。

关键词:糖尿病;高迁移率族蛋白-1;链尿佐菌素;机械性痛敏

中图分类号:Q95-3;R587.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)02-241-04

The High-mobility Group Box 1 in Spinal Cord of a Rat Model of Diabetic Neuropathic Pain Contributes to Mechanical Allodynia

SUN Peng¹, WANG Xiao-dong¹, WANG Zhi-guo¹, CHEN Ren-yi¹, CHEN Le^{2△}

(1 Medical Service, Tianjin armed police corps hospital, Tianjin, 300162, China;

2 Tianjin armed police corps hospital, Tianjin, 300162, China)

ABSTRACT Objective: To observe the change of expression of high-mobility group box 1 (HMGB1) in spinal cord of a rat model of diabetic neuropathic pain. To explore the mechanisms involved in diabetic mechanical hyperalgesia. To further illuminate the mechanism of diabetic pain and provide new ideas to diabetes pain treatment. **Methods:** (1) Thirty-six rats were divided into naive group, sham group, diabetic 7 d group, diabetic 14 d group and diabetic 21 d group. The spinal HMGB1 was measured by Real-time PCR. (2) Twenty-four rats were injected with STZ to build the model of diabetic neuropathic pain. These rats were randomly divided into four groups (n=6). 28 days after STZ injection, the effect of spinal HMGB1 on paw withdrawal threshold of diabetic rat was detected by intrathecally injecting saline or the neutralizing antibody, which can go against the function of HMGB1. (3) Thirty rats were randomly divided into five groups (n=6). Four of these groups were injected with STZ. The remaining group was not performed any treatment as a normal group. After 28 d, these rats were intrathecally injected saline or neutralizing antibody of HMGB1 to detect the spinal mRNA expression of TNF- α , IL-1 β and IL-6. **Results:** (1) The expression of HMGB1 mRNA in the spinal cord was notable upregulated on 21 d and 28 d after STZ injection ($P < 0.05$). (2) Intrathecal injection of 30 and 100 μ g neutralizing antibody of HMGB1 could notably inhibit the mechanical hyperalgesia on 28 d after STZ injection ($P < 0.05$). Its effect could last for 24 h ($P < 0.05$). (3) Intrathecal injection of 30 and 100 μ g neutralizing antibody of HMGB1 could notably cause the spinal mRNA expression of cytokines (TNF- α , IL-1 β , and IL-6) on 28 d after STZ injection ($P < 0.05$). **Conclusion:** Our research found that the increase of HMGB1 in spinal cord was involved in the paw withdrawal threshold of diabetic rats. The expression of spinal HMGB1 significantly increased in diabetic rats. Intrathecal administration of HMGB1 neutralizing antibody could inhibit the expression of TNF- α and other cytokines in the spinal cord and could reserve the

作者简介:孙鹏(1980-),男,本科,主要从事神经免疫研究,

E-mail: flyingfisher1980@126.com

△通讯作者:陈磊(1980-),男,博士,主要从事疼痛研究,

E-mail: celochen@126.com

(收稿日期:2014-06-28 接受日期:2014-07-25)

mechanical hyperalgesia in diabetic rats. These results suggest that the increase of HMGB1 in spinal cord was involved in the paw withdrawal threshold of diabetic rats. Our research initially explored the mechanism of diabetic pain and could provide new ideas to diabetes pain treatment.

Key words: Diabetic; High-mobility group box 1; STZ; Paw withdrawal threshold

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3; R587.1 **Document Code:** A

Article ID:1673-6273(2015) 02-241-04

前言

糖尿病是一种以慢性高血糖为特征的代谢紊乱性疾病,通常由多种病因而引起^[1]。临床上大约一半以上的糖尿病患者会出现神经病理改变,而这部分病人中又有大约 20%的人出现糖尿病神经病理性痛(糖尿病性痛),其主要表现为双侧下肢远端产生自发痛,异常疼痛和痛觉过敏^[2-4]。虽然对糖尿病性痛的研究已经开展多年,但其具体机制尚未完全清楚。高迁移率族蛋白 1(high mobility group box-1, HMGB1),是一个非组蛋白 DNA 结合分子,当前被广泛认为是一种晚期炎症因子,在炎症过程中发挥重要作用^[5,6]。在中枢神经系统疾病,例如脑缺血,脊髓脊髓损伤和肌萎缩性侧索硬化症^[7-9]中, HMGB1 都被发现参与了这些疾病的发展的过程。此外,最近的研究表明, HMGB1 也参与了骨癌痛及周围神经损伤所引起的神经病理性疼痛的过程^[10,11]。但是,其是否参与了糖尿病性疼痛还不清楚。本研究应用糖尿病大鼠模型,观察 HMGB1 在糖尿病大鼠脊髓中的表达变化,同时鞘内给予 HMGB1 的中和抗体,观察其对糖尿病大鼠机械性痛敏的作用及其机制,从而观察 HMGB1 是否参与了糖尿病性痛的持续过程,进一步丰富和完善糖尿病性痛的机制的研究。

1 材料与方法

1.1 材料

体重 220~250 g 的成年雄性 SD 大鼠,中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心提供。

1.2 方法

1.2.1 糖尿病大鼠模型制作 大鼠腹腔内注射 60 mg/kg 链尿佐菌素(STZ, Sigma 公司, 美国), STZ 浓度为 1%, 溶解于 pH 值 4.5 的枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液中, 所有动物饲养期间为自由摄食和饮水。STZ 注射前、注射后 2 d 抽取尾静脉血标本, 测定血糖浓度, 注射 STZ 后 2 d 血糖浓度 >16.7 mmol/L 时, 定为糖尿病大鼠。对照组给予大鼠腹腔内注射 60 mg/kg 的生理盐水。

1.2.2 实验分组

1.2.2.1 糖尿病大鼠脊髓 HMGB1 在不同时间点的表达 将 36 只大鼠随机分成 6 组, 每组 6 只大鼠。分组为: 正常大鼠组、对照组、糖尿病大鼠 7 d 组、糖尿病大鼠 14 d 组、糖尿病大鼠 21 d 组和糖尿病大鼠 28 d 组。通过 Real-time PCR 法检测各组大鼠脊髓中的 HMGB1 的 mRNA 表达。

1.2.2.2 脊髓注射 HMGB1 的中和抗体对糖尿病大鼠机械性痛敏的影响 将 24 只大鼠随机分成 4 组, 每组 6 只大鼠。给予链尿佐菌素制作糖尿病大鼠模型, 28 d 后鞘内给予生理盐水、HMGB1 的中和抗体 (抗 HMGB1, Sigma) 10、30 及 100 μ g, 检

测各组大鼠各时间点的机械性痛域。具体分组为: 对照组(糖尿病大鼠鞘内给予生理盐水); 中和抗体 10 μ g 组(糖尿病大鼠脊髓注射 HMGB1 中和抗体 10 μ g); 中和抗体 30 μ g 组(糖尿病大鼠脊髓注射 HMGB1 中和抗体 30 μ g); 中和抗体 100 μ g 组(糖尿病大鼠脊髓注射 HMGB1 中和抗体 100 μ g)。

1.2.2.3 鞘内注射 HMGB1 的中和抗体对糖尿病大鼠脊髓中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 mRNA 等细胞因子的表达的影响 将 24 只大鼠随机分成 4 组, 每组 6 只大鼠。给予链尿佐菌素制作糖尿病大鼠模型 28 d 后, 鞘内给予生理盐水或 HMGB1 的中和抗体, 给药 6 h 后检测大鼠脊髓内 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 mRNA 的表达。具体分组为: saline 组(糖尿病大鼠鞘内注射生理盐水)、Ab 10 μ g 组(糖尿病大鼠注射 HMGB1 的中和抗体 10 μ g)、Ab 30 μ g 组(糖尿病大鼠注射 HMGB1 的中和抗体 30 μ g)、Ab 100 μ g 组(糖尿病大鼠注射 HMGB1 的中和抗体 100 μ g)。另选 6 只正常大鼠, 腹腔给予生理盐水, 作为糖尿病大鼠的正常对照组(normal 组)。

1.2.3 大鼠鞘内置管 在糖尿病大鼠模型制作后 21 d, 沿中线纵行切开大鼠的第 3 或 4 胸椎水平, 分离皮下肌肉, 充分暴露椎骨后, 打开椎骨的椎板, 以小剪刀剪开椎骨椎间隙的硬脊膜, 同时将 PE-10 导管插至大鼠椎骨腰膨大(L4-L5)处, 封闭导管外口后缝皮。置管术后 2 d 鞘内注射 10 μ L (2%) 利多卡因, 如大鼠双后肢在 10 s 内瘫痪, 则认为置管成功, 可以进行下一步实验。

1.2.4 机械性痛觉过敏检测 在模型制作 28 d 后, 用 von Frey 纤维丝检测大鼠机械性痛敏。首次测试前大鼠在测试环境中适应 3 d。测试当天将动物放入底部为铁丝网上的 30 $\times$ 30 $\times$ 30 cm 的有机玻璃箱中适应 30 min, 以 von Frey 纤维丝(Stoelting, Chicago, IL, USA)由弱到强依次刺激足底, 纤维丝需垂直刺激大鼠后足底中部。以纤毛丝弯成“S”为准, 持续时间 $\leq$ 5 S, 抬足或舔足行为视为阳性反应, 否则为阴性反应。每个强度刺激重复 10 次, 以大鼠出现 5 次以上缩足反射的最小刺激强度作为机械性痛觉阈值。

1.2.5 Real-time PCR 参考 GeneBank 和以往文献^[12]设计引物(表 1), 以观察大鼠脊髓 HMGB1 及 TNF- α 等细胞因子的 mRNA 水平的改变。腹腔注射 4% 的戊巴比妥钠溶液(60 mg/kg)麻醉大鼠, 剥离脊髓腰膨大, 分离腹背侧。以 Trizol 法来提取组织中的 RNA, 按照 Fermentas 公司的逆转录试剂盒的说明书合成 cDNA。以这些 cDNA 为模板, 进行扩增、循环。

1.3 统计学处理

数值以均数 $\pm$ 标准差表示, 利用 SPSS 17.0 进行分析, 单因素方差分析 LSD 检验进行组间比较, $P < 0.05$ 视为有统计学意义。

2 结果

表 1 引物序列表
Table 1 Primer sequences

Genes	Primers	Sequences
HMGB1	Forward primer	5'-AAGCCCTACACCATCTTCCA-3'
	Reverse primer	5'-CCTGCTTCACCACCTTCTTG-3'
TNF- α	Forward primer	5'-TGATCGGTCCCAACAAGGA-3'
	Reverse primer	5'-TGCTTGGTGGTTTGCTACGA-3'
IL-1 β	Forward primer	5'-TGCTGATGTACCAGTTGGGG-3'
	Reverse primer	5'-CTCCATGAGCTTTGTACAAG-3'
IL-6	Forward primer	5'-GCCCTTCAGGAACAGCTATG-3'
	Reverse primer	5'-CAGAATTGCCATTGCACAAC-3'
GAPDH	Forward primer	5'-CCCCAATGTATCCGTTGTG-3'
	Reverse primer	5'-TAGCCCAGGATGCCCTTAGT-3'

2.1 糖尿病大鼠脊髓 HMGB1 mRNA 表达变化

与注射生理盐水的对照组相比,糖尿病大鼠造模 21 d 和 28 d 组脊髓内的 HMGB1 mRNA 的表达水平显著提高 ($P < 0.05$, Fig. 1),而 7 d 和 14 d 组的表达水平为与对照组相比无显著改变 ($P > 0.05$, 图 1)。

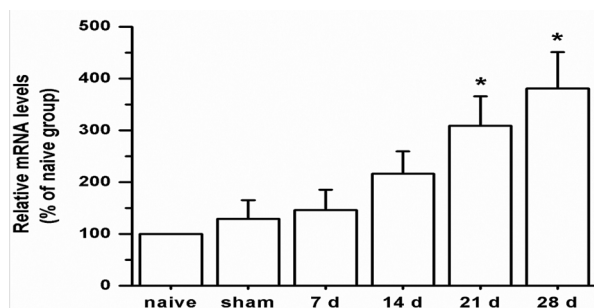


图 1 糖尿病大鼠脊髓 HMGB1 的 mRNA 表达水平的改变

Fig.1 The mRNA expression of HMGB1 in spinal cord of diabetic rats

Note: * $P < 0.05$ indicates a significant difference with sham group.

2.2 鞘内给予 HMGB1 的中和抗体对糖尿病大鼠机械性痛觉阈值的影响

由于糖尿病大鼠的机械性痛敏在 1 个月时最明显,且此后维持在此水平^[13,14],因此我们观察此时间点时糖尿病大鼠 HMGB1 的中和抗体对糖尿病大鼠机械性痛敏的影响。造模 28 d 后,可以观察到在鞘内给予 30 μ g 和 100 μ g 的 HMGB1 的中和抗体后,糖尿病大鼠可以出现明显的镇痛作用,且这种镇痛作用可以持续 24 h ($P < 0.05$, 图 2)。

2.3 鞘内注射 HMGB1 的中和抗体对脊髓内 TNF- α 等细胞因子水平的影响

在糖尿病大鼠造模后 28 d,糖尿病大鼠脊髓背角 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 mRNA 的表达明显上调 ($P < 0.05$, 图 3)。鞘内给予 HMGB1 的中和抗体 30 μ g 和 100 μ g 可以显著地减少 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的 mRNA 的表达水平 ($P < 0.05$, 图 3)。

3 讨论

HMGB1 虽然是一种核蛋白,但是其在细胞外发挥细胞因

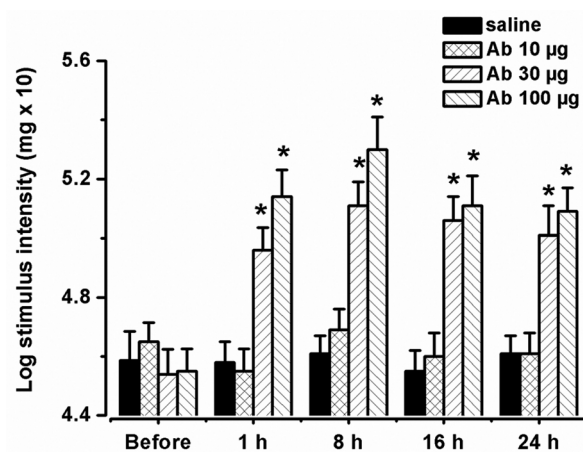


图 2 鞘内给予 HMGB1 的中和抗体对糖尿病大鼠后肢机械性痛敏的影响

Fig.2 Effect of intrathecal injection of neutralizing antibody of HMGB1 on mechanical hyperalgesia on 28 d after STZ injection

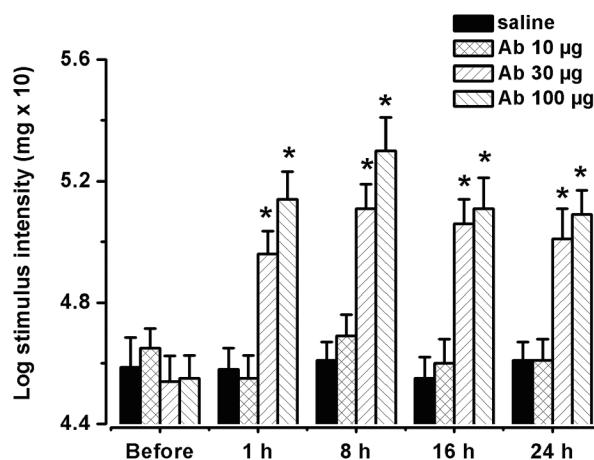
Note: * $P < 0.05$ indicates a significant difference with sham group.图 3 鞘内给予 HMGB1 中和抗体对糖尿病大鼠脊髓 TNF- α 等细胞因子表达水平的影响

Fig. 3 Effect of intrathecal injection of neutralizing antibody of HMGB1 on expression of cytokines

Note: * $P < 0.05$ indicates a significant difference with sham group.

子样的作用^[15]。在炎症性疾病中, HMGB1 已经显示出促炎性的功能, 这些疾病包括败血症, 急性肺损伤, 风湿性关节炎, 肌萎缩性脊髓侧索硬化症以及脑缺血^[16,17]。因此, 抗 HMGB1 的多克隆抗体可能是治疗炎症性疾病的一种潜在的治疗手段^[9]。同时, 最近的研究也报道了 HMGB1 在啮齿类动物的慢性痛模型, 如癌性痛、神经病理性痛动物模型的脊髓背角和背根节(DRG)中也扮演了重要的作用^[10]。而在炎症及应激的状态下, HMGB1 也可以主动地从神经细胞和胶质细胞中分泌, 进而参与疼痛的发展及维持^[18]。

糖尿病性痛虽然是慢性痛的一种, 但其不同于炎性痛和神经病理性痛^[19]。由于其具体机制不能完全被阐明, 因此对于糖尿病性痛的治疗, 除了严格控制血糖外, 一些传统的镇痛药物, 如吗啡、可待因、非甾体类抗炎药等对糖尿病性疼痛症状的缓解作用甚微。为了进一步阐明糖尿病性疼痛的发病机制, 我们观察了糖尿病大鼠中脊髓 HMGB1 的表达。在我们的研究中, 糖尿病大鼠脊髓 HMGB1 mRNA 的表达水平显著上调, 而在鞘内给予 HMGB1 的中和抗体可以产生长达 24 h 的镇痛作用, 并且这种镇痛作用具有剂量依赖性的特点。这提示, 在降低了脊髓 HMGB1 的水平后, 糖尿病性痛的机械性痛敏被明显抑制。因此, 我们的结果表明, 脊髓 HMGB1 参与了糖尿病性痛机械性痛敏的维持。

有研究指出, 脊髓的胶质细胞在慢性痛的发展和维持中发挥了关键作用。在神经性疼痛的状态下, 脊髓背角星形胶质细胞被广泛激活, 进而引起各种炎症介质的生产和释放, 包括 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等细胞因子, 而这又进一步引起伤害性反应^[20,21]。而 HMGB1 的分泌也可以引发细胞因子从炎性细胞中释放, 引起正反馈, 从而进一步引起 HMGB1 的释放和炎症级联反应的维持^[22,23]。因此, 为了进一步观察脊髓 HMGB1 参与糖尿病痛的具体机制, 我们观察了 HMGB1 对糖尿病大鼠脊髓 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 等细胞因子的影响。在我们的研究中, 糖尿病大鼠脊髓背角细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 mRNA 的表达显著增高, 而给予 HMGB1 的中和抗体后, 以上细胞因子 mRNA 的表达出现剂量依赖的减少。以上结果显示, 在糖尿病大鼠脊髓抑制 HMGB1 后可以降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等细胞因子的 mRNA 的表达。这些数据提示, 脊髓 HMGB1 可以通过调节 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达水平来调节糖尿病大鼠的痛觉过程。而脊髓中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等细胞因子的表达不仅局限于糖尿病性痛, 也可以出现在骨癌痛、外周神经损伤等其他慢性痛中。Tong 等^[10]在骨癌痛模型上也发现, 脊髓 HMGB1 的表达也显著上调。同时, 有研究也发现在外周神经损伤后, 大鼠的 HMGB1 在背根神经节中的表达也增多^[11]。因此, 我们推测, 慢性痛状态下中枢神经系统中发生的神经免疫反应, 可以进一步引起 HMGB1 的表达上调。而 HMGB1 在上调后, 也可以进一步促进神经免疫反应的进行, 从而维持慢性痛的痛觉状态。

总之, 本研究通过糖尿病大鼠模型, 观察到大鼠脊髓内 HMGB1 显著上调, 鞘内给予 HMGB1 的中和抗体可以通过抑制脊髓内 TNF- α 等细胞因子的表达而扭转糖尿病大鼠的机械性痛敏。因此, 我们的研究提示, 脊髓 HMGB1 可能在糖尿病大鼠机械性痛敏的发生和发展中发挥重要作用。糖尿病性痛一直

是困扰糖尿病人的重要因素之一, 现阶段对其机制的不完全了解限制了临床上对糖尿病性痛的治疗。本研究通过观察糖尿病大鼠脊髓 HMGB1 的表达, 以及其对糖尿病大鼠机械性痛觉过敏和细胞因子表达的影响, 对脊髓 HMGB1 参与糖尿病大鼠的疼痛的机制进行初步的探讨, 为糖尿病性痛的治疗提供新的思路。

参考文献(References)

- [1] Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, et al. The global burden of diabetic foot disease[J]. Lancet, 2005, 366(9498): 1719-1724
- [2] Barrett AM, Lucero MA, Le T, et al. Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review[J]. Pain Med, 2007, 8(Suppl 2): S50-S62
- [3] Vinik AI, Casellini CM. Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2013, 6(1): 57-78
- [4] Bouhassira D, Letanoux M, Hartemann A. Chronic pain with neuropathic characteristics in diabetic patients: a French cross-sectional study[J]. PLOS ONE, 2013, 8(9): e74195
- [5] Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal[J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5(4): 331-342
- [6] Yang D, Chen Q, Yang H, et al. High mobility group box-1 protein induces the migration and activation of human dendritic cells and acts as an alarmin[J]. J Leukoc Biol, 2007, 81(1): 59-66
- [7] Chen XL, Sun L, Guo F, et al. High-mobility group box-1 induces proinflammatory cytokines production of Kupffer cells through TLRs-dependent signaling pathway after burn injury [J]. PLOS ONE, 2012, 7(11): e50668
- [8] Gong G, Yuan LB, Hu L, et al. Glycyrrhizin attenuates rat ischemic spinal cord injury by suppressing inflammatory cytokines and HMGB1[J]. Acta Pharmacol Sin, 2012, 33(1): 11-18
- [9] Kim ID, Shin JH, Lee HK, et al. Intranasal delivery of HMGB1-binding heptamer peptide confers a robust neuroprotection in the postischemic brain[J]. Neurosci Lett, 2012, 525(2): 179-183
- [10] Tong W, Wang W, Huang J, et al. Spinal high-mobility group box 1 contributes to mechanical allodynia in a rat model of bone cancer pain [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 395(4): 572-576
- [11] Shibasaki M, Sasaki M, Miura M, et al. Induction of high mobility group box-1 in dorsal root ganglion contributes to pain hypersensitivity after peripheral nerve injury [J]. Pain, 2010, 149(3): 514-521
- [12] Kuang X, Huang Y, Gu HF, et al. Effects of intrathecal epigallocatechin gallate, an inhibitor of Toll-like receptor 4, on chronic neuropathic pain in rats [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 676(1-3): 51-56
- [13] Khan GM, Chen SR, Pan HL. Role of primary afferent nerves in allodynia caused by diabetic neuropathy in rats [J]. Neuroscience, 2002, 114(2): 291-299
- [14] Brussee V, Guo G, Dong Y, et al. Distal degenerative sensory neuropathy in a long-term type 2 diabetes rat model [J]. Diabetes, 2008, 57(6): 1664-1673

(下转第 256 页)

- Chinese journal of practical surgery, 2010, 5(5): 447-450
- [6] 于佩武, 唐波. 腹腔镜胃癌根治术常见并发症及中转开腹原因[J]. 中国实用外科杂志, 2007, 27(9): 700-702
- Yu Pei-wu, Tang Bo. Common complications and transfer laparotomy laparoscopic gastric cancer radical reason [J]. Chinese journal of practical surgery, 2007, 27(9): 700-702
- [7] Dulucq JL, Wintringer P, Solinas L, et al. Laparoscopic and open gastric resections for malignant lesions: a prospective comparative study[J]. Surg Endosc, 2005, 19 (7): 933-938
- [8] Shimizu S, Noshiro H, Nagai E, et al. Laparoscopic gastric surgery in a Japanese institution: analysis of the initial 100 procedures [J]. J Am Coll Surg, 2003, 197(3): 372-378
- [9] Varela JE, Hiyashi M, Nguyen T, et al. Comparison of laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer[J]. Am J Surg, 2006, 192(6): 837-842
- [10] 钱峻, 朱杰, 汤黎明. 腹腔镜胃癌根治术中医源性损伤的原因分析与防治[J]. 中国微创外科杂志, 2010, 10(10): 925-927
- Qian Jun, Zhu Jie, Tang Li-ming, et al. Laparoscopic gastric cancer radical source of traditional Chinese medicine such as root cause analysis and prevention of injury [J]. Chinese journal of minimally invasive surgery, 2010, 10(10): 925-927
- [11] 范冬青. 30 例妇科腹腔镜术中中转开腹的手术配合 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(10): 68-69
- Fan Dong-qing. 30 cases of gynecologic laparoscopic surgery transfer laparotomy surgery with [J]. Chinese journal of practical neurological diseases, 2011, 14(10): 68-69
- [12] 余存俊, 彭星俊. 腹腔镜胆囊切除术中转开腹的三大因素分析[J]. 中国社区医师, 2012, 14(1): 86-87
- Yu Cun-jun, Peng Xing-jun. Transfer laparotomy laparoscopic cholecystectomy three factor analysis [J]. Chinese community physicians, 2012, 14(1): 86-87
- [13] 唐建东, 吴云书, 张卫东, 等. 腹腔镜胆囊切除术中转开腹相关因素的分析[J]. 腹腔镜外科杂志, 2011, 16(9): 688-690
- Tang Jian-dong, Wu Yun-shu, Zhang Wei-dong, et al. Laparoscopic cholecystectomy related factors analysis [J]. Transfer laparotomy, laparoscopic surgery journal, 2011, 16(9): 688-690
- [14] 黄昌明, 林建贤. 腹腔镜胃癌根治术合理应用及疗效评价[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(8): 672-674
- Huang Chang-ming, Lin Jian-xian. Reasonable application and curative effect evaluation of laparoscopic gastric cancer radical [J]. Chinese journal of practical surgery, 2011, 31(8): 672-674
- [15] 杨邦翠, 李静, 谢凤春, 等. 腹腔镜辅助全胃切除术的手术配合[J]. 现代临床护理, 2010, 9(3): 16-18
- Yang Bang-cui, Li Jing, Xie Feng-chun, et al. Laparoscopic assisted total gastrectomy surgery[J]. Modern clinical care, 2010, 9(3): 16-18
- [16] 何裕隆, 吴晖. 腹腔镜胃癌根治术的并发症及防治[J]. 中华普外科手术学杂志, 2013, 7(1): 17-21
- He Yu-long, Wu Hui. The complications of laparoscopic gastric cancer radical and prevention [J]. The general surgery operative surgery journal, 2013, 7(1): 17-21
- [17] 张健, 胡祥. 腹腔镜胃癌手术并发症的预防和处理[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(2): 122-125
- Zhang Jian, Hu Xiang. Laparoscopic surgical complications prevention and treatment of gastric cancer [J]. Chinese journal of general basic and clinical, 2011, 18(2): 122-125
- [18] 冯立民, 李刚, 张华杰, 等. 早期开展腹腔镜胃癌手术的并发症分析[J]. 中国微创外科杂志, 2011, 11(9): 779-781
- Feng Li-min, Li Gang, Zhang Hua-jie, et al. Early to analysis the complications of laparoscopic gastric cancer surgery [J]. Chinese journal of minimally invasive surgery, 2011, 11(9): 779-781
- [19] 吴在德, 吴肇汉. 外科学(第七版) [M]. 人民卫生出版社, 2008, 46(2): 577-581
- Wu Zai-de, Wu Zhao-han, Surgery (seventh edition) [M]. People's medical publishing house, 2008, 46(2): 577-581
- [20] 黄昌明. 腹腔镜胃癌手术常见并发症的预防和处理[J]. 中国微创外科杂志, 2010, 10(11): 995-996
- Huang Chang-ming. The prevention and treatment of the complications of laparoscopy gastric cancer [J]. Chinese journal of minimally invasive surgery, 2010, 10(11): 995-996
- [21] 沈保华. 腹腔镜手术中转开腹 62 例分析 [J]. 江西医药, 2011, 46(3): 222-223
- Shen Bao-hua. 62 cases of laparoscopic surgery transfer laparotomy analysis[J]. Jiangxi medicine, 2011, 46(3): 222-223

(上接第 244 页)

- [15] Bustin M. Regulation of DNA-dependent activities by the functional motifs of the high-mobility-group chromosomal proteins[J]. Mol Cell Biol, 1999, 19(8): 5237-5246
- [16] Kim JB, Lim CM, Yu YM, et al. Induction and subcellular localization of high-mobility group box-1 (HMGB1) in the postischemic rat brain[J]. J Neurosci Res, 2008, 86(5): 1125-1131
- [17] Wang Q, Ding Q, Zhou Y, et al. Ethyl pyruvate attenuates spinal cord ischemic injury with a wide therapeutic window through inhibiting high-mobility group box 1 release in rabbits[J]. Anesthesiology, 2009, 110(6): 1279-1286
- [18] Zhang J, Takahashi HK, Liu K, et al. Anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody protects the blood-brain barrier from ischemia-induced disruption in rats[J]. Stroke, 2011, 42(5): 1420-1428
- [19] Joshi RP, Negi G, Kumar A, et al. SNEDDS curcumin formulation leads to enhanced protection from pain and functional deficits associated with diabetic neuropathy: an insight into its mechanism for neuroprotection[J]. Nanomedicine, 2013, 9(6): 776-785
- [20] Mika J, Zychowska M, Popielek-Barczyk K, et al. Importance of glial activation in neuropathic pain [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 716(1-3): 106-119
- [21] Trang T, Beggs S, Wan X, et al. P2X4-receptor-mediated synthesis and release of brain-derived neurotrophic factor in microglia is dependent on calcium and p38-mitogen-activated protein kinase activation[J]. J Neurosci, 2009, 29(11): 3518-3528
- [22] Czura CJ, Wang H, Tracey KJ. Dual roles for HMGB1: DNA binding and cytokine[J]. J Endotoxin Res, 2001, 7(4): 315-321
- [23] Andersson U, Erlandsson-Harris H, Yang H, et al. HMGB1 as a DNA-binding cytokine[J]. J Leukoc Biol, 2002, 72(6): 1084-1091