

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.19.007

外源性的电磁干预对神经病理性疼痛大鼠的镇痛效果研究*

王楠 田明 杨伟伟 邱波 李兰[△]

(西安市第九医院麻醉科 陕西 西安 710054)

摘要 目的:探讨外源性的电磁干预方法对神经病理性疼痛大鼠的镇痛效果。**方法:**将 30 只成熟的雄性 SD 大鼠随机等分成 3 组:空白对照组 (Control), 坐骨神经慢性压迫损伤 (CCI) 组以及坐骨神经慢性压迫损伤协同电磁刺激组 (CCI+EMF)。CCI 组和 CCI+EMF 组的 20 只大鼠建立坐骨神经慢性压迫损伤模型, CCI+EMF 组大鼠行外源性的全身性电磁刺激干预 (脉冲波形, 频率 15 Hz, 强度 30 Gs), 每天刺激 6 小时。在 CCI 模型构建的第 0、3、6、9、12 及 15 天对大鼠测试和比较足底机械痛阈值、足底热痛阈值、运动功能评分和神经传导速率。**结果:**CCI 组大鼠的足底机械痛阈值、足底热痛阈值及感觉神经传导速率从 CCI 手术后的第 3 天即出现显著性降低, 其 6、9、12、15 天足底机械痛阈值、足底热痛阈值及感觉神经传导速率均显著低于 Control 组 ($P<0.01$), 而运动功能评分均显著高于 Control 组 ($P<0.05$)。CCI+EMF 组大鼠的足底机械痛阈值、足底热痛阈值及感觉神经传导速率在第 9、12、15 天显著高于 CCI 组大鼠 ($P<0.05$), 而运动功能评分均显著高于 CCI 组。**结论:**外源性的电磁刺激对于神经病理性疼痛大鼠具有良好的镇痛效果, 有望成为一种临床治疗神经病理性疼痛的新的物理治疗手段。

关键词:电磁场;神经病理性疼痛;坐骨神经慢性压迫损伤;机械痛阈值;神经传导速率

中图分类号:R741;R338.3;R441.1;Q64 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)19-3630-05

Investigation for the Effect of Exogenous Electromagnetic Stimulation on the Analgesia in Rats with Neuropathic Pain*

WANG Nan, TIAN Ming, YANG Wei-wei, QIU Bo, LI Lan[△]

(Department of Anesthesiology, The ninth Hospital of Xi'an, Xi'an, Shaanxi, 710054, China)

ABSTRACT Objective: To identify the effects of exogenous electromagnetic stimulation on the analgesia in rats with neuropathic pain. **Methods:** Thirty male adult SD rats were randomly and equally assigned into the blank control (Control), chronic constriction injury (CCI) and chronic constriction injury with electromagnetic stimulation (CCI+EMF) groups. The rats in CCI group and CCI+EMF group were subjected to the surgery for CCI, and the rats in CCI+EMF group were subjected to whole-body electromagnetic stimulation with 6 h/day (sinusoidal waveform, 15 Hz frequency and 30 Gs intensity). The paw mechanical pain threshold, paw thermal pain threshold, motor function score and nerve conduction velocity were determined and compared on the day 0, 3, 6, 9, 12 and at 15 days post the CCI surgery. **Results:** The paw mechanical pain threshold, thermal pain threshold and sensory nerve conduction velocity of CCI group were significantly decreased from day 3. The paw mechanical pain threshold, thermal pain threshold and sensory nerve conduction velocity in the CCI group were significantly lower than those in those of the control group ($P<0.01$), and the motor function of CCI rats was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). Moreover, the paw mechanical pain threshold, thermal pain threshold and sensory nerve conduction velocity of CCI+EMF group on day 9, 12 and 15 were significantly higher than those in the CCI group ($P<0.05$), and the motor function of CCI+EMF group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Exogenous electromagnetic stimulation exhibited excellent analgesia effects in rats with neuropathic pain, and highlighted that electromagnetic stimulation may become a novel biophysical strategy for the treatment of neuropathic pain in clinic.

Key words: Electromagnetic fields; Neuropathic pain; Chronic constriction injury; Mechanical pain threshold; Nerve conduction velocity

Chinese Library Classification(CLC): R741; R338.3; R441.1; Q64 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)19-3630-05

前言

神经病理性疼痛是一种由神经系统原发性损伤或由各种

疾病(如病毒感染、肿瘤、糖尿病等)所诱导的慢性疼痛,其不同于生理性疼痛,主要的临床症状为自发疼痛、痛觉过敏或异常以及感觉过敏等特征^[1,2],是目前公认的较为棘手的临床疾病之

* 基金项目:陕西省自然科学基金项目(2014JQ4139)

作者简介:王楠,女,副主任医师,从事临床麻醉与疼痛治疗以及相关科研工作, E-mail: 2358219486@qq.com

[△] 通讯作者:李兰,女,主治医师,从事临床麻醉及相关科研工作, E-mail: 345113836@qq.com

(收稿日期:2019-02-23 接受日期:2019-03-18)

一,严重影响着病患的身体和心理状态,降低患者的生活质量。目前,临床上对于神经病理性疼痛的治疗方法主要包括药物干预法和介入治疗干预法,但其均存在着不良反应多、成本高等问题^[34]。因此,探索更多有效、经济、安全的缓解神经病理性疼痛的方法具有重要的临床价值。

既往研究表明电磁刺激作为一种经济、安全、无创的物理因子作用手段,能够对机体的多种疾病产生积极的治疗效果,如骨不连和骨折的延迟愈合、骨质疏松、软组织的损伤修复以及微循环障碍等^[5-7]。此外,电磁刺激能够对神经系统的诸多病变也具有积极的治疗效果,如促进神经再生与修复以及缓解各种生理学疼痛症状^[8-9]。近年来,研究者们发现电磁刺激也能够显著缓解糖尿病所诱发的痛觉过敏和异常性疼痛^[10]。但外源性的电磁干预是否能够对神经病理性疼痛产生积极的治疗效果,目前国内外尚未见相关的研究报道。本研究主要探讨了外源性的电磁干预方法对神经病理性疼痛大鼠的镇痛效果,以期探索治疗神经病理性疼痛的新方法和新途径提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物和实验分组

健康雄性成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠,16~18 周龄,SPF 级,体重 290~310 g,购自中国人民解放军第四军医大学实验动物中心(陕西省西安市)。所有动物饲养于恒定温度($23\pm 1^\circ\text{C}$)和恒定湿度(50~60%)环境,人工光照,明暗时长各 12 小时。实验中共使用 30 只大鼠,将所有大鼠按照体重随机等分为 3 组,每组 10 只,分别为:空白对照组(Control),坐骨神经慢性压迫损伤(CCI) 组以及坐骨神经慢性压迫损伤协同电磁刺激组(CCI+EMF)。对 CCI 组和 CCI+EMF 组的 20 只大鼠构建坐骨神经慢性压迫损伤模型,模型构建参照 Bennett 等报道的方法。对大鼠行腹腔注射浓度 30 mg/kg 的戊巴比妥钠(购于美国 Sigma 公司)进行麻醉,通过大鼠的角膜反射和缩腿反应判断其麻醉是否充分。随后,对大鼠的右后肢沿纵向切开表皮,钝性分离皮下组织和筋膜,充分暴露右侧坐骨神经主干,使用 4.0 铬制羊肠线间断结扎,间距为 1 mm,结扎的松紧度是将腿部的肌肉出现轻微震颤作为判断标准。对照组的大鼠只行表皮切开和钝性分离,而不结扎神经。术后对动物行肌肉注射青霉素,以防止手术过程中的潜在感染。CCI 模型构建后,对于 CCI+EMF 组大鼠行外源性的电磁刺激干预,每天刺激 6 小时。

1.2 电磁刺激方案

本实验使用的电磁刺激系统使用中国人民解放军第四军医大学研制的 GHY-1 型电磁刺激仪。电磁刺激系统主要由信号发生器和 Helmholtz 线圈构成。仪器的输入电压 $220\text{V}\pm 10\%$ 、50 Hz,额定功率 $\leq 70\text{W}$ 。Helmholtz 线圈由两等轴并排放置的直径 80 cm 的圆形线圈组成,线圈匝数 $N=500$,线圈间距 40 cm,采用 0.8 mm 铜线绕制。输出的电磁场信号为 15 Hz 的准脉冲群,5 ms 延时脉冲群的刺激波形,电磁场的刺激峰值强度为 30 高斯,所诱发的感应电流峰值强度为 3 mV/cm。电磁刺激过程中,大鼠饲养于有机玻璃笼内,大鼠能够在笼内自由饮水和进食。Control 组和 CCI 组大鼠同样置于 Helmholtz 线圈内,但不施加电磁刺激。

1.3 足底机械痛阈值的测定

在 CCI 动物模型构建前以及构建的第 3、6、9、12 及 15 天对大鼠的足底机械痛阈值进行测定。大鼠置于有机玻璃的笼罩中,笼罩尺寸为 $26\text{cm}\times 20\text{cm}\times 14\text{cm}$,底部为金属丝制备成的网格垫,实验前将大鼠处于静息状态下 30 min。实验时环境温度控制在 $21\pm 1^\circ\text{C}$ 。使用 Von Frey 纤毛(购于美国 Stoelting 公司)通过自下而上的顺序垂直刺激大鼠足底,以纤毛发生肉眼可见的弯曲当作为完全受力的标准。以 2、4、6、8、10、15 和 26 克的顺序,依次通过 Von Frey 纤毛刺激动物,当动物出现快速的抬足和舔足反应时,迅速记录动作发生的时间(出现了阳性反应),若 3 次不抬腿,换用更高克数的纤毛;每只动物测量 3 次,取 3 次测量的平均值作为该大鼠的机械痛阈值。

1.4 足底热痛阈值的测定

在 CCI 动物模型构建前以及构建的第 3、6、9、12 及 15 天对大鼠的足底热痛阈值进行测定。实验前将大鼠处于静息状态下 30 min,实验时环境温度控制在 $21\pm 1^\circ\text{C}$,实验室维持在安静环境。大鼠置于有机玻璃的笼罩中,通过应用意大利 Commat 公司的热痛刺激系统辐照大鼠的足底,当动物出现快速的抬足反应时,迅速记录动作发生的时间(出现了阳性反应),每次实验刺激 3 次,每次间隔时间不低于 10 min,取 3 次测量的平均值作为该大鼠的热痛阈值。在整个热痛阈值测定中,热刺激的强度始终保持一致。为了避免动物组织烫伤烧伤情况的出现,将自动切断时间设定至 25 sec。

1.5 运动功能评估与分级

在 CCI 动物模型构建前以及构建的第 3、6、9、12 及 15 天对大鼠的运动功能进行评估和分级,从而评估受损后肢的运动功能及状态。运动功能的分级依据 Hwang 等所报道的运动功能评分手段^[11]。大鼠运动功能的分级情况如下:(1)大鼠表现为正常的活动状态,无任何运动功能性异常出现,则评定为 0 分;(2)大鼠表现为活动状态正常,但是运动功能有轻度减弱,对足底刺激的缩爪反应表现为正常,则评定为 1 分;(3)大鼠表现为运动功能发生显著性减弱,但是仍能维持勉强的正常行走,对足底刺激的缩爪反应减弱,则评定为 3 分;(4)大鼠无法正常运动,不能正常走动,对足底刺激无缩爪反应,则评定为 4 分。

1.6 神经传导速率的测定

在 CCI 动物模型构建前以及构建的第 3、6、9、12 及 15 天对大鼠的神经传导速率进行测定。对大鼠行腹腔注射浓度 30 mg/kg 的戊巴比妥钠(购于美国 Sigma 公司)进行麻醉,随后将大鼠放置于铺有辅热装置的平台,通过大鼠的角膜反射和缩腿反应判断其麻醉是否充分。将 2 个刺激电极分别插入动物的膝关节和踝关节中,待放置稳定后,将刺激电极通以电流,通过应用生物信号采集系统记录(成都泰盟科技有限公司)复合动作电位的潜伏期(神经传导时间),同时测定记录电极和刺激电极之间的沿着神经走向的间隔距离,从而计算获得感觉神经的传导速率。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对实验数据进行统计学分析,计量资料以平均值 \pm 标准偏差(S.D.)的形式表示。三组大鼠的机械痛阈值、热痛阈值、运动功能评分、神经传到速率的比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),组间的两两比较使用 Bonferroni 法。 $P<0.05$ 表示具有统计学差异。

2 结果

2.1 外源性的电磁刺激对神经病理性疼痛大鼠足底机械痛阈值的影响

三组大鼠在各时间点(第 0、3、6、9、12、15 天)足底机械痛阈值的测定结果如图 1 所示。三组大鼠在未经 CCI 手术干预前(第 0 天)的足底机械痛阈值比较无显著性差异($P>0.05$)。CCI 组大鼠的足底机械痛阈值从 CCI 手术后的第 3 天即出现显著性降低,其足底机械痛阈值显著低于 Control 组($P<0.01$),且 CCI 组的大鼠在第 6、9、12、15 天的足底机械痛阈值均显著低于 Control 组($P<0.01$)。与 CCI 组大鼠相比,CCI+EMF 组大鼠的足底机械痛阈值从 CCI 手术后的第 3 天并未出现统计学差异($P>0.05$),但是 CCI+EMF 组大鼠的足底机械痛阈值在第 6、9、12、15 天显著高于 CCI 组大鼠($P<0.05$)。

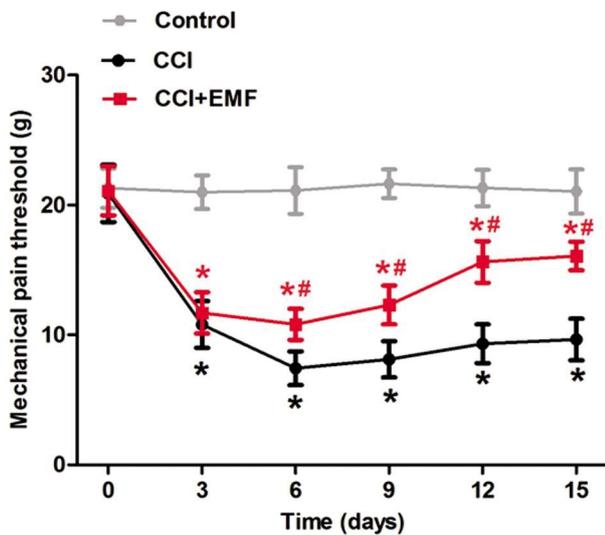


图 1 电磁刺激对于神经病理性疼痛大鼠足底机械痛阈值的影响(n=10),Control 为空白对照组,CCI 为神经病理性疼痛组,CCI+EMF 为神经病理性疼痛的电磁刺激组。

Fig.1 Effect of electromagnetic stimulation on the level of paw mechanical pain threshold in rats with neuropathic pain (n=10). Control, the blank control group; CCI, the neuropathic pain group; CCI+EMF, the rats with neuropathic pain subjected to electromagnetic stimulation group.

2.2 外源性的电磁刺激对于神经病理性疼痛大鼠足底热痛阈值的影响

三组大鼠在各时间点(第 0、3、6、9、12、15 天)足底热痛阈值的测定结果如图 2 所示。Control、CCI、CCI+EMF 组的大鼠在未经 CCI 手术干预前(第 0 天)的足底热痛阈值在组间无差异($P>0.05$)。CCI 组足底热痛阈值从 CCI 手术后的第 3 天出现显著性降低,其 CCI 组的大鼠在第 3、6、9、12、15 天的足底热痛阈值均显著低于 Control 组($P<0.01$)。与机械痛阈值的结果类似,CCI+EMF 组大鼠的足底热痛阈值从 CCI 手术后的第 6 天开始即显著高于 CCI 组大鼠($P<0.05$),且这一差异第 9、12、15 天差异仍具有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 外源性的电磁刺激对于神经病理性疼痛大鼠的运动功能评分的影响

Control 组、CCI 组、CCI+EMF 组的三组大鼠在各时间点(第 0、3、6、9、12、15 天)运动功能评分的比较结果如图 3 所示。

Control 组的大鼠在整个时间段内未出现运动功能的改变(给时间点运动功能评分均为 0)。CCI 组和 CCI+EMF 组的大鼠的运动功能评分从 CCI 手术后的第 3 天即出现显著性升高,两组大鼠在第 3、6、9、12、15 天的运动功能评分均显著高于 Control 组($P<0.05$)。与 CCI 组大鼠相比,CCI+EMF 组大鼠的运动功能评分从 CCI 手术后的第 3 天并未出现统计学差异($P>0.05$),但是 CCI+EMF 组大鼠的运动功能评分在第 6、9、12、15 天显著低于 CCI 组大鼠($P<0.05$),提示从第 6 天起行 EMF 刺激的神经病理性疼痛的大鼠的运动功能显著改善。

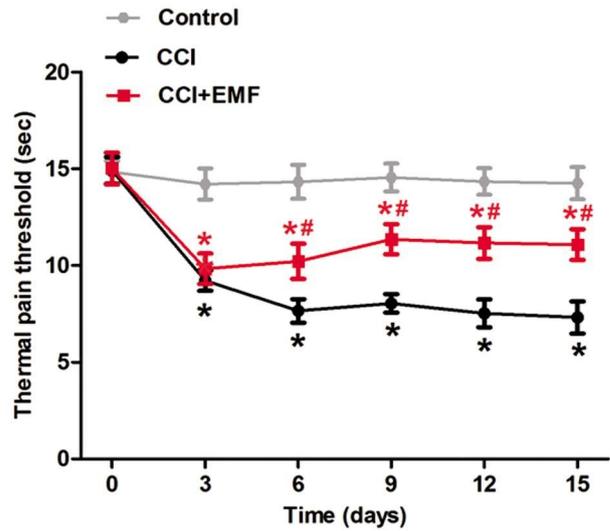


图 2 电磁刺激对于神经病理性疼痛大鼠足底热痛阈值的影响(n=10),Control 为空白对照组,CCI 为神经病理性疼痛组,CCI+EMF 为神经病理性疼痛的电磁刺激组。

Fig.2 Effect of electromagnetic stimulation on the level of paw thermal pain threshold in rats with neuropathic pain (n=10). Control, the blank control group; CCI, the neuropathic pain group; CCI+EMF, the rats with neuropathic pain subjected to electromagnetic stimulation group.

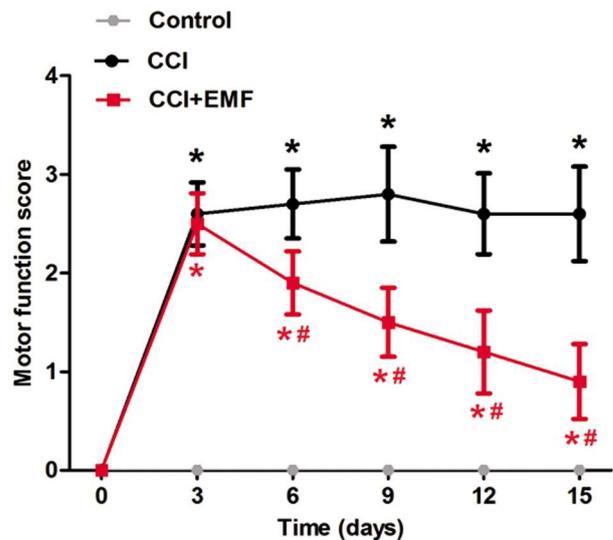


图 3 电磁刺激对于神经病理性疼痛大鼠的运动功能评分的影响(n=10),Control 为空白对照组,CCI 为神经病理性疼痛组,CCI+EMF 为神经病理性疼痛的电磁刺激组。

Fig.3 Effect of electromagnetic stimulation on the level of motor function score in rats with neuropathic pain (n=10). Control, the blank control group; CCI, the neuropathic pain group; CCI+EMF, the rats with neuropathic pain subjected to electromagnetic stimulation group.

2.4 外源性的电磁刺激对于神经病理性疼痛大鼠的神经传导速率的影响

Control 组、CCI 组、CCI+EMF 组的三组大鼠在各时间点(第 0、3、6、9、12、15 天)感觉神经传导速率的比较结果如图 4 所示。三组大鼠在未经 CCI 手术干预前(第 0 天)的感觉神经传导速率无显著性差异($P>0.05$)。CCI 组和 CCI+EMF 组大鼠的感觉神经传导速率从 CCI 手术后的第 3 天即出现显著性降低($P<0.01$),且 CCI 组和 CCI+EMF 组的大鼠在第 6、9、12、15 天的感觉神经传导速率均显著低于 Control 组($P<0.01$)。与 CCI 组的大鼠相比,CCI+EMF 组大鼠的感觉神经传导速率从 CCI 手术后的第 3 天和第 6 天并未出现统计学差异($P>0.05$),但是 CCI+EMF 组大鼠的感觉神经传导速率在第 9、12、15 天显著高于 CCI 组大鼠($P<0.05$)。该部分研究结果提示 EMF 对于改善神经病理性疼痛大鼠的神经传导速率具有积极作用效果。

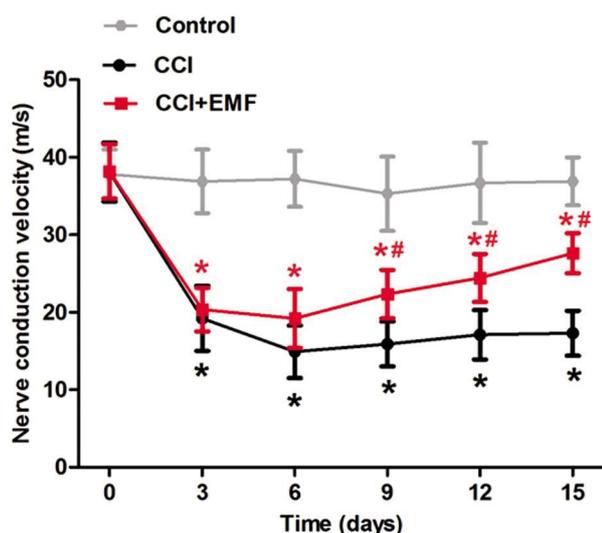


图 4 电磁刺激对于神经病理性疼痛大鼠感觉神经传导速度的影响 (n=10), Control 为空白对照组, CCI 为神经病理性疼痛组, CCI+EMF 为神经病理性疼痛的电磁刺激组。

Fig.4 Effect of electromagnetic stimulation on the level of sensory nerve conduction velocity in rats with neuropathic pain (n=10). Control, the blank control group; CCI, the neuropathic pain group; CCI+EMF, the rats with neuropathic pain subjected to electromagnetic stimulation group.

3 讨论

神经病理性疼痛是世界范围内公认的较为难治疗的临床疾病之一,其在全球范围内的发生率约为 7%左右,而我国神经病理性疼痛的发病人数约有 2000 万^[7]。神经病理性疼痛对病患的生活质量带来了严重的影响,而一旦发病还会伴随有失眠、抑郁、情绪低落等其他并发症,使患者的身心健康受到进一步的损害。目前,临床上传统的镇痛药物(如曲马多、对乙酰氨基酚、吗啡等)的治疗效果有限,且对不同个体的作用效果差异性较大,同时这些药物还会产生诸多的不良反应,而探寻能够有效治疗缓解神经病理性疼痛的治疗方法(尤其是非药物治疗手段)已成为本领域的研究热点和难点。而近年来诸多的实验研究表明,电针刺激法能够有效提高疼痛阈值及缓解神经病理性疼痛症状,为神经病理性疼痛的非药物治疗方法提供了新

思路^[18,19]。

电磁刺激方式凭借着其无创、安全、经济等优势,已展现出其临床应用的诸多优越性,特别是低强度的电磁刺激方法已被证实能够改善机体多个系统的病变。大量实验研究表明电磁刺激能够显著的促进神经损伤的结构再生和功能恢复^[12,13]。同时,诸多的动物和临床实验研究也揭示外源性的电磁刺激能够对机体的疼痛症状产生显著的缓解作用^[14-16]。这些研究均提示外源性的电磁刺激能够对于神经系统的诸多疾病产生积极的调控效应,有望应用于神经系统疾病的临床治疗。但是,外源性的电磁刺激对于神经病理性疼痛的作用效果目前国内外尚不明确。本研究从疼痛敏感性、运动功能以及神经传导速率多个角度系统探究外源性的电磁刺激对于大鼠神经病理性疼痛症状的改善效果,旨在为电磁刺激更科学和广泛的临床应用提供实验依据。

CCI 方法也被认为是目前最为常见和科学的神经病理性疼痛动物模型构建方法之一^[20]。本实验中,我们通过 CCI 手术干预方法构建实验动物模型,实验结果显示这些 CCI 动物在手术后表现出了自发型疼痛、机械痛超敏、热痛超敏、运动功能降低、神经传导障碍等特征,且上述症状与临床上的神经病理性疼痛症状具有相似性,能够在 CCI 术后的 15 天内持续维持,提示模型构建成功。机械痛阈和热痛阈测试结果显示连续施加外源性的电磁刺激的 6 天开始,CCI 诱发的低机械痛阈和低热痛阈显著升高,且这一差异在第 9、12 和 15 天也十分显著,提示外源性的电磁刺激可以显著提高外界刺激的疼痛阈值,增加动物对于疼痛的耐受力,表明电磁刺激能够对于神经病理性疼痛产生良好的镇痛效果。我们通过运动功能检测和等级分析评估研究进一步发现在经过 CCI 手术后,大鼠的机体运动功能发生了显著性降低,而经过外源性的电磁刺激后的第 6 天起,大鼠的运动功能障碍出现了显著性的缓解,且电磁刺激对于 CCI 大鼠的运动功能的这一积极作用效果在第 9、12 和 15 天也表现十分显著。其次,我们通过神经传导速率的研究也发现 CCI 诱发的感觉神经传导速率显著降低,而经过外源性的电磁刺激后的第 9 天起,大鼠的神经传导速率出现了显著性的提高。上述研究也进一步证实了外源性的电磁刺激对于神经病理性疼痛的症状缓解和机体功能恢复方面发挥了积极的作用效果。在整个实验研究中,我们并未发现 CCI+EMF 刺激组的大鼠对于外源性的电磁刺激产生任何显著的不良反应,提示低强度电磁刺激的物理因子作用方式是且安全的。

本研究系统从疼痛敏感性、运动功能以及神经传导速率多个角度明确了外源性的电磁刺激对于神经病理性疼痛大鼠表现出良好的镇痛效果,表明外源性的电磁刺激有望成为临床治疗神经病理性疼痛的一种新的物理治疗手段。在后续的研究中,我们将系统的探索电磁刺激缓解神经病理性疼痛症状的潜在调控机制。我们推测外源性的电磁信号干预能够与疼痛信号的传递在中枢神经系统的各个层面和位点发生信息的调制和整合;同时,电磁干预有可能对于激发神经纤维的兴奋、调节神经递质的释放、促进内源性神经生长因子的生成等诸多方面起到积极效果,从而最终发挥这镇痛和提高疼痛阈值的作用。

参考文献(References)

[1] van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et al. Neuropathic pain in the gen-

- eral population: a systematic review of epidemiological studies [J]. Pain, 2014, 155(4): 654-662
- [2] Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice [J]. Pain, 2016, 157(8): 1599-1606
- [3] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(2): 162-173
- [4] Latremoliere A, Latini A, Andrews N, et al. Reduction of Neuropathic and Inflammatory Pain through Inhibition of the Tetrahydrobiopterin Pathway[J]. Neuron, 2015, 86(6): 1393-1406
- [5] Pilla AA. Nonthermal electromagnetic fields: from first messenger to therapeutic applications [J]. Electromagn Biol Med, 2013, 32 (2): 123-136
- [6] Zhang J, Ding C, Ren L, et al. The effects of static magnetic fields on bone[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2014, 114(3): 146-152
- [7] Albuquerque WW, Costa RM, Fernandes Tde S, et al. Evidences of the static magnetic field influence on cellular systems [J]. Prog Biophys Mol Biol, 2016, 121(1): 16-28
- [8] De Pedro JA, Pérez-Caballer AJ, Dominguez J, et al. Pulsed electromagnetic fields induce peripheral nerve regeneration and endplate enzymatic changes[J]. Bioelectromagnetics, 2005, 26(1): 20-27
- [9] Rohde C, Chiang A, Adipoju O, et al. Effects of pulsed electromagnetic fields on interleukin-1 beta and postoperative pain: a double-blind, placebo-controlled, pilot study in breast reduction patients [J]. Plast Reconstr Surg, 2010, 125(6): 1620-1629
- [10] Mert T, Gunay I, Ocal I. Neurobiological effects of pulsed magnetic field on diabetes-induced neuropathy [J]. Bioelectromagnetics, 2010, 31(1): 39-47
- [11] Hwang JH, Yaksh TL. The effect of spinal GABA receptor agonists on tactile allodynia in a surgically-induced neuropathic pain model in the rat [J]. Pain, 1997, 70(1): 15-22
- [12] Beck-Broichsitter BE, Lamia A, Geuna S, et al. Does pulsed magnetic field therapy influence nerve regeneration in the median nerve model of the rat?[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 401760
- [13] Hei WH, Byun SH, Kim JS, et al. Effects of electromagnetic field (PEMF) exposure at different frequency and duration on the peripheral nerve regeneration: in vitro and in vivo study [J]. Int J Neurosci, 2016, 126(8): 739-748
- [14] Krath A, Klüter T, Stukenberg M, et al. Electromagnetic transduction therapy in non-specific low back pain: A prospective randomised controlled trial[J]. J Orthop, 2017, 14(3): 410-415
- [15] Beaulieu K, Beland P, Pinard M, et al. Effect of pulsed electromagnetic field therapy on experimental pain: A double-blind, randomized study in healthy young adults[J]. Electromagn Biol Med, 2016, 35(3): 237-244
- [16] Harper WL, Schmidt WK, Kubat NJ, et al. An open-label pilot study of pulsed electromagnetic field therapy in the treatment of failed back surgery syndrome pain[J]. Int Med Case Rep J, 2014, 8: 13-22
- [17] Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2015, 90(4): 532-545
- [18] Liang Y, Qiu Y, Du J, et al. Inhibition of spinal microglia and astrocytes contributes to the anti-allodynic effect of electroacupuncture in neuropathic pain induced by spinal nerve ligation [J]. Acupunct Med, 2016, 34(1): 40-47
- [19] Zeng J, Cui LY, Feng Y, et al. Electroacupuncture relieves neuropathic pain via upregulation of glutamate transporters in the spinal cord of rats[J]. Neurosci Lett, 2016, 620: 38-42
- [20] Kristensen PJ, Gegelashvili G, Munro G, et al. The β -lactam clavulanic acid mediates glutamate transport-sensitive pain relief in a rat model of neuropathic pain[J]. Eur J Pain, 2018, 22(2): 282-294

(上接第 3715 页)

- [25] Han L, Jia Y, Song Q, et al. Prognostic significance of preoperative absolute peripheral monocyte count in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Diseases of the Esophagus, 2016, 29(7): 740-746
- [26] Powles T, Staehler M, Ljungberg B, et al. Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy [J]. European Urology, 2016, 69(1): 4-6
- [27] Zhao G, Zhu G, Huang Y, et al. IL-6 mediates the signal pathway of JAK-STAT3-VEGF-C promoting growth, invasion and lymphangiogenesis in gastric cancer [J]. Oncology Reports, 2016, 35 (3): 1787-1795
- [28] Dou C, Liu Z, Xu M, et al. miR-187-3p inhibits the metastasis and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma by targeting S100A4[J]. Cancer Letters, 2016, 381(2): 380-390
- [29] Sugai T, Yamada N, Eizuka M, et al. Vascular Invasion and Stromal S100A4 Expression at the Invasive Front of Colorectal Cancer are Novel Determinants and Tumor Prognostic Markers [J]. Journal of Cancer, 2017, 8(9): 1552-1561
- [30] Wu J, Lu W, Li G, et al. Electrochemical behavior of isofraxidin at electrodeposition reduced graphene oxide electrode and its analytical application[J]. Analytical Methods, 2016, 8(7): 1473-1482