

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.14.042

中枢神经系统神经胶质细胞对神经病理性疼痛的调节作用*

林斯妤¹ 陈若文² 杨 妹¹ 熊晓兰¹ 张世忠^{1Δ}

(1 三峡大学医学院 湖北 宜昌 443002; 2 中国医科大学航空总医院疼痛科 北京 100012)

摘要:神经病理性疼痛是一种临床的常见疾病,严重影响了患者及家属的生活质量,给社会带来了沉重的负担。神经病理性疼痛的发病机制及有效治疗仍在探索中。中枢神经系统内有三种胶质细胞,包括小胶质细胞、星形胶质细胞以及少突胶质细胞。近来有研究发现,这三种胶质细胞可通过活化、产生和释放细胞因子等途径参与神经病理性疼痛的调节。探索神经胶质细胞的多种复杂功能或作用机制来充分认识胶质细胞的特点,为今后神经病理性疼痛的临床治疗提供新的思路。本文通过研究小胶质细胞、星形胶质细胞以及少突胶质细胞的特点及其对神经病理性疼痛的影响,并分析中枢神经系统胶质细胞与疼痛治疗之间的相关性,旨在总结神经病理性疼痛的发生和发展过程中小胶质细胞、星状胶质细胞及少突胶质细胞的调节作用。

关键词:神经病理性疼痛;小胶质细胞;星形胶质细胞;少突胶质细胞

中图分类号:R338;R441.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)14-2788-04

Moderating Effect of Neuroglial Cells in the Central Nervous System on Neuropathic Pain*

LIN Si-yu¹, CHEN Ruo-wen², YANG Mo¹, XIONG Xiao-lan¹, ZHANG Shi-zhong^{1Δ}

(1 Medical College of China Three Gorges University, Yichang, Hubei, 443002, China;

2 Department of Pain, General Hospital of China Aviation, China Medical University, Beijing, 100012, China)

ABSTRACT: Neuropathic pain is a common clinical disease, which seriously affects the life quality of the patients and their families, and brings a heavy burden to the society. The pathogenesis and effective treatment of neuropathic pain are still being explored. There are three kinds of neuroglial cells in the central nervous system, including microglia, astrocytes and oligodendrocytes. Recent studies have found that, these three neuroglial cells can be involved in the moderating of neuropathic pain by activating, producing and releasing cytokines. Explore the complex functions or mechanisms of neuroglial cells to fully understand the characteristics of neuroglial cells, and provide new ideas for the clinical treatment of neuropathic pain in the future. This article the characteristics of microglia, astrocytes and oligodendrocytes, and their effects on neuropathic pain were studied, and the correlation between neuroglial cells and pain treatment in the central nervous system was analyzed, the aim to summarize the moderating effect of microglia, astrocytes and oligodendrocytes in the occurrence and development of neuropathic pain.

Key words: Neuropathic pain; Microglia; Astrocytes; Oligodendrocytes

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

Article ID: 1673-6273(2018)14-2788-04

前言

疼痛是患者的一种主观感受,更是一种复杂的生理及心理活动。无论是急性疼痛或是慢性疼痛,都会严重影响患者乃至其家属的身心健康及生活质量^[1,2]。早在1995年,时任美国疼痛学会主席的James Campbell提出,疼痛也是生命体征的重要指标之一,应与血压、体温、呼吸、脉搏一起作为五大生命体征^[3]。急性疼痛,被认为是一种伤害性疼痛,表现为新近产生且持续时间较短,同时急性疼痛也可看作是一种保护性反应,也是炎症的基本特性之一,炎症的作用是消除引起细胞损伤的因素并发起组织修复^[4,5]。慢性疼痛,被比喻为“不死的癌症”,在国内

至少有一亿慢性疼痛患者,不仅患者饱受折磨,慢性疼痛的治疗也是临床医生时常常需要面对的一大难题。外周或中枢神经系统的损伤均可导致神经病理性疼痛的形成,也是最为常见的慢性疼痛^[6]。典型的神经病理性疼痛具有自发性疼痛、痛觉超敏及痛觉过敏等特点。在中枢神经系统中,除了神经元细胞以外,还广泛分布着神经胶质细胞,其数量巨大,约为神经元细胞的10-50倍,不仅对神经元细胞具有营养和支持作用,并且还有吸收和调节多种活性物质的功能^[7]。神经胶质细胞包括:小胶质细胞、星形胶质细胞以及少突胶质细胞。但近来有多项研究发现,中枢神经系统内小胶质细胞、星形胶质细胞及少突胶质细胞对疼痛的发生与发展均有一定的作用^[8]。本文分析中枢神经系统

* 基金项目:湖北省自然科学基金项目(2010CDZ068)

作者简介:林斯妤(1992-),女,硕士研究生,从事神经病理性疼痛方面的研究,E-mail: asdvhp@163.com

Δ 通讯作者:张世忠(1970-),男,博士,教授,从事神经病理性疼痛方面的研究,E-mail: ffqyys@163.com

(收稿日期:2018-01-04 接受日期:2018-01-26)

内的胶质细胞对疼痛的调节,进行如下综述。

1 小胶质细胞

1.1 小胶质细胞的特点

小胶质细胞是中枢神经系统(CNS)内固有的免疫细胞,也是CNS的第一道免疫防线,其数量大约为大脑内神经胶质细胞总数的20%。在正常情况下,小胶质细胞无活性,保持着静息状态,其分支状的突起能够实时感受周围环境的变化^[9]。一旦小胶质细胞识别到伤害刺激,便能够快速激活和应答,并具有吞噬作用,因此可看作为脑和脊髓内的巨噬细胞。已有大量的研究证明,小胶质细胞在神经病理性疼痛中具有重要作用^[10,11]。

1.2 小胶质细胞对神经病理性疼痛的影响

激活小胶质细胞的信号主要来自损伤或活化的感觉神经元中,包括ATP、集落刺激因子-1(CSF1)、趋化因子(CCL2和CX3CL1)和蛋白酶等^[12]。被激活之后,小胶质细胞中ATP和CX3CL1受体(CX3CR1)的表达选择性增加,启动"信号级联反应",促进脑源性生长因子(BDNF)、TNF- α 、IL-1b、IL-18等细胞因子的产生和释放,并可增加环氧合酶(COX)和前列腺素E2的表达,这些物质均可导致疼痛反应的放大^[13]。脊髓I板层可接受传递外周伤害性刺激,当外周神经损伤引起神经病理性疼痛过程中, γ -氨基丁酸的表达会被抑制,而BDNF也有抑制 γ -氨基丁酸(GABA)介导的抑制性突触传递作用,即去诱导作用。脊髓II板层为胶质层,其中含有许多的"疼痛递质",TNF和IL-1b等细胞因子能够在神经轴突内逆行或顺行运输,增强兴奋性突触的传递并阻碍抑制性突触的传递^[14]。这说明,神经调节因子在疼痛调节过程中,能够兴奋或抑制突触传递,把被增强的疼痛信号传输给大脑。一项动物实验研究发现,脊髓小胶质细胞的信号传导具有性别特异性,米诺环素和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)抑制剂对雄性小鼠小胶质细胞的信号传导具有抑制作用,但对于雌性小鼠却几乎没有影响^[15]。由此说明,性别也可能影响疼痛疗效的一个重要因素,这一结果对临床的疼痛治疗也有重要指导意义。

以往认为,慢性疼痛的调节仅与神经元细胞相关,但越来越多的证据表明,小胶质细胞也参与到了慢性疼痛的调节过程。有一项大鼠坐骨神经痛模型实验发现,将CX3CR1中和抗体通过鞘内注射方法给药,能够显著性降低大鼠的机械痛敏^[16]。这一结果说明,抑制脊髓内小胶质细胞的激活可达到抑制痛觉过敏的作用,佐证了小胶质细胞参与慢性疼痛的调节。在另一实验中,通过染色质免疫沉淀测序(ChIP-seq)发现,小胶质细胞增强子在转录调控基因附近不断的改变,而这种分子层面的变化,可能与形成疼痛"记忆"有关^[17]。小胶质细胞不仅在慢性疼痛的发生和发展的过程中起到了一定作用,且在慢性疼痛持续状态中也发挥了重要作用。

2 星形胶质细胞

2.1 星形胶质细胞的特点

星形胶质细胞是神经胶质细胞中体积最大的一种,其数量巨大,约占神经胶质细胞总数的50%,是哺乳动物脑内分布的最为广泛的一类细胞。星形胶质细胞的功能多样,不仅对神经元细胞有支持、营养作用,还参与突触传递和血脑屏障的形成,

并调节细胞外的离子浓度以及神经递质的回收等^[18]。

2.2 星形胶质细胞对神经病理性疼痛的影响

神经损伤可导致星形胶质细胞的变化,从而影响到对疼痛的调节。例如:当出现神经损伤时,星形胶质细胞无法正常维持细胞外钾离子(K^+)和谷氨酸的平衡浓度,随后导致神经元的过度兴奋。星形胶质细胞和神经元的突触之间紧密相连,因此星形胶质细胞可以直接将信号通过和神经元之间的物理耦合网络介导的缝隙连接来进行传输。缝隙连接的结构组成主要为连接蛋白(connexins),其中,connexin-43(Cx43)在星形胶质细胞中主要表达,也可释放星形胶质细胞介质。神经损伤发生后,Cx43被持续上调且功能转化,原来的缝隙连接转变成为了旁分泌调节作用^[19]。这种旁分泌调节作用,可导致ATP、谷氨酸和多种趋化因子的释放明显增加。在旁分泌作用下增多的趋化因子会增强脊髓疼痛电路中突触传递的兴奋性,继而使得疼痛反应增大。神经损伤还可上调脊髓神经元中的CXCL13,同样也可激活星形胶质细胞,引起神经病理性疼痛^[20]。因此可以看出,趋化因子通过星形胶质细胞与神经元之间的相互作用来促使神经病理性疼痛的产生。血小板反应蛋白-4(TSP4)与神经病理性疼痛状态有关,能够促进新的突触形成和重新布线与躯体感觉皮层回路之间的连接,在鞘内注射TSP4可诱导急性机械超敏反应,在神经损伤发生时,脊髓和皮层中的TSP4上调,也参与了神经病理性疼痛的发展过程^[21]。哪怕是单个的人星形胶质细胞,也有可能接触到了超过100万个突触,这个数据显示出星形胶质细胞对人类来说至关重要,而且亟需更深入的研究。

在疼痛相关研究中,通常把星形胶质细胞的增生以及其标志物胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的上调看作为星形胶质细胞的激活。若能够抑制星形胶质细胞的增生并影响其功能,可以缓解慢性疼痛并阻碍其发展。与小胶质细胞的作用相比,慢性疼痛状态下星形胶质细胞的激活更为持久,这说明星形胶质细胞对慢性疼痛的影响更为深远。

3 少突胶质细胞

3.1 少突胶质细胞的特点

少突胶质细胞也是神经胶质细胞之一,其细胞大小相较于星形胶质细胞要少,且细胞的突起数量少,所以被称为少突胶质细胞。过去认为,少突胶质细胞的功能主要是参与中枢神经系统轴突的髓鞘形成^[22]。虽然少突胶质细胞在中枢神经系统内分布广泛,但长期以来人们对少突胶质细胞的功能了解的并不充分。近来发现,少突胶质细胞还具有分泌神经营养因子功能,在疼痛的调节中也发挥了一定的作用。

3.2 少突胶质细胞对神经病理性疼痛的影响

少突胶质细胞派生的IL-33可通过蛋白激酶和核因子导致痛觉过敏的发生。一项慢性神经病理性疼痛小鼠模型的研究发现,在慢性疼痛形成后,小鼠脊髓中IL-33的增多,IL-33主要在脊髓中的少突胶质细胞中表达,但也在小胶质细胞和星形胶质细胞中少量表达^[23]。世界范围内大约有3500万艾滋病患者,在他们之中约有30%-40%的患者有慢性疼痛。有研究报道显示艾滋病患者的脊髓样本,发现在艾滋病合并慢性疼痛的患者脊髓之中,少突胶质细胞的标记物NG2, Oligo2以及血小板衍生的生长因子受体 α (PDGFR α)的表达明显增加,说明在慢

性疼痛过程中,少突胶质细胞被持续激活,并对疼痛的发生有促进作用^[24]。相反,有研究报道显示,通过白喉毒素来特异性的消融小鼠的少突胶质细胞,但随着少突胶质细胞数量的减少,光镜和电镜的分析中显示,脊髓背角中轴突中类似于神经病理性疼痛的病理改变,说明少突胶质细胞具有重要的保护作用^[25]。这些不同的研究成果使我们得出,与其他非神经元细胞一样,少突胶质细胞在疼痛调节中发挥着双重作用。

少突胶质细胞的生物学功能不仅有参与中枢神经系统轴突的髓鞘形成,还具有分泌神经营养因子的功能,从而可影响神经元细胞、星形胶质细胞以及自身的存活^[26]。少突胶质细胞对于疼痛的调节作用不仅在动物实验上已得到证实,在人少突胶质细胞的研究中也得到了肯定的结论。

4 中枢神经系统胶质细胞与疼痛治疗之间的联系

对于急性疼痛的治疗,主要目的是减轻患者痛苦,减少伤害性刺激,并促进功能改善。对于慢性疼痛的治疗,需要尽量减轻患者的疼痛,并积极控制病因,保证或维持机体的正常功能,最大程度上提高慢性疼痛患者的生活质量。目前最常用的疼痛治疗手段主要药物镇痛,包括:阿片类药物、非甾体类药物、抗抑郁类以及抗惊厥类药物等^[27]。现代医学中通常采用多种方法联合镇痛,根据患者的疼痛特点选用合适的治疗手段。目前,脉冲射频、电或磁刺激、神经阻滞以及理疗等多种方法均在临床中积极使用^[28]。随着现代生物医学的发展,疼痛的基因治疗也在探索当中,但目前许多具体方案及细节还需进一步研究。

本文探讨了三种中枢神经胶质细胞与疼痛之间的关联,并且,目前许多研究也讨论了通过调控中枢神经胶质细胞来治疗疼痛。小胶质细胞及星形胶质细胞的激活都能促进神经病理性疼痛的发生,所以通过针对性抑制该细胞的活性来达到治疗目的,已成为了许多研究的目标。例如,丙戊茶碱是一种较为特异的磷酸二酯酶IV抑制剂,动物实验证明,丙戊茶碱能够有效抑制小胶质细胞及星形胶质细胞的活化,并减少促炎因子 IL-1 β 、IL-6 以及 TNF- α 的释放,从而达到预防减轻神经病理性疼痛的目的^[29]。p38 蛋白与应激相关并可由 TNF- α 激活,其激活对与机械痛敏的产生相关,而使用 TNF- α 的拮抗剂依那西普可以有效阻断 p38 的激活,防止机械痛敏的发展^[30]。

5 结语

在神经病理性疼痛的发生和发展过程中,中枢神经系统中的小胶质细胞、星状胶质细胞及少突胶质细胞均发挥了重要作用。这三种细胞通过自身的激活、产生和释放细胞因子、趋化因子等途径直接或间接地参与了疼痛的调控过程。但目前关于中枢神经系统中胶质细胞的研究大多为动物实验,不能完全等同于人胶质细胞,因此胶质细胞的多种复杂功能或作用机制仍需更深入的研究,更全面地认识多种胶质细胞的作用特点能够更好的指引未来的探索方向并提供新的治疗思路。

参考文献(References)

[1] 肖京平,王国俊,罗恒丽,等.不同剂量羟考酮/对乙酰氨基酚组合药物治疗口腔手术后急性疼痛有效性和安全性的系统评价[J].医药导报,2016,(2): 192-196
Xiao Jing-ping, Wang Guo-jun, Luo Heng-li, et al. Efficacy and Safety of Different Dosages of Oxycodone Plus Acetaminophen for Relieving Acute Pain after Oral Operation: A Systematic Review [J]. Herald

of Medicine, 2016, (2): 192-196
[2] 高宏,殷东风,邢向荣,等.奥施康定联合加巴喷丁治疗癌性神经病理性疼痛的临床疗效及对免疫功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(23): 4479-4482
Gao Hong, Yin Dong-feng, Xing Xiang-rong, et al. Clinical Efficacy of Oxycotin Combined with Gabapentin in the Treatment of Neuropathic Cancer Pain and the Effect on the Immune Function of Patients [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(23): 4479-4482
[3] Farčić N, Barać I, Pačarić S, et al. Acute Postoperative Pain in Trauma Patients - The Fifth Vital Sign [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2017, 5(3): 310-315
[4] Philpott HT, OBrien M, McDougall JJ. Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis[J]. Pain, 2017, 158(12): 2442-2451
[5] Ji RR, Chamessian A, Zhang YQ. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation[J]. Science, 2016, 354(6312): 572-577
[6] 马益梅,李军,曹红,等.小胶质细胞极化与神经病理性疼痛的关系[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2015, 36(10): 925-928
Ma Yi-mei, Li Jun, Cao Hong, et al. The relationship between microglia polarization and neuropathic pain [J]. International Journal of Anesthesiology and Resuscitation, 2015, 36(10): 925-928
[7] 何洁玉,吴建云,李良娟,等.神经胶质细胞对 GnRH 神经元的调控机制研究进展[J].动物医学进展, 2015, 36(6): 138-141
He Jie-yu, Wu Jian-yun, Li Liang-juan, et al. Progress on Modulating Mechanisms of Glial Cells to GnRH Neurons [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2015, 36(6): 138-141
[8] 王伍超,郭晓丽,胡理,等.神经胶质细胞活化在神经病理性疼痛中的作用研究进展[J].中国疼痛医学杂志, 2017, 23(8): 594-597
Wang Wu-chao, Guo Xiao-li, Hu Li, et al. Research progress on role of neuroglia activation in neuropathic pain[J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2017, 23(8): 594-597
[9] Zhao H, Alam A, Chen Q, et al. The role of microglia in the pathobiology of neuropathic pain development: what do we know? [J]. Br J Anaesth, 2017, 118(4): 504-516
[10] Guo JR, Wang H, Jin XJ, et al. Effect and mechanism of inhibition of PI3K/Akt/mTOR signal pathway on chronic neuropathic pain and spinal microglia in a rat model of chronic constriction injury [J]. Oncotarget, 2017, 8(32): 52923-52934
[11] Echeverry S, Shi XQ, Yang M, et al. Spinal microglia are required for long-term maintenance of neuropathic pain [J]. Pain, 2017, 158(9): 1792-1801
[12] Pevida M, González-Rodríguez S, Lastra A, et al. Involvement of spinal chemokine CCL2 in the hyperalgesia evoked by bone cancer in mice: a role for astroglia and microglia[J]. Cell Mol Neurobiol, 2014, 34(1): 143-156
[13] Sellner S, Paricio-Montesinos R, Spieß A, et al. Microglial CX3CR1 promotes adult neurogenesis by inhibiting Sirt 1/p65 signaling independent of CX3CL1[J]. Acta Neuropathol Commun, 2016, 4(1): 102
[14] 刘巍,陈佳,唐晓婷,等.大鼠坐骨神经损伤后早期脊髓背角小胶质细胞活化状态和活化类型的变化规律 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(12): 37-41, 104
Liu Wei, Chen Jia, Tang Xiao-ting, et al. Differential activation of M1 and M2 microglial in spinal cord dorsal horn of rats at the early stage after sciatic nerve injury [J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2015, 25(12): 37-41, 104

- [15] Liu Y, Wu XM, Luo QQ, et al. CX3CL1/CX3CR1-mediated microglia activation plays a detrimental role in ischemic mice brain via p38MAPK/PKC pathway [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(10): 1623-1631
- [16] Wu XM, Liu Y, Qian ZM, et al. CX3CL1/CX3CR1 Axis Plays a Key Role in Ischemia-Induced Oligodendrocyte Injury via p38MAPK Signaling Pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(6): 4010-4018
- [17] Denk F, Crow M, Didangelos A, et al. Persistent Alterations in Microglial Enhancers in a Model of Chronic Pain[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(8): 1771-1781
- [18] 师思, 王晓良. 星形胶质细胞在糖尿病脑病中的变化及作用[J]. *国际药理学研究杂志*, 2016, 43(1): 56-61
- Shi Si, Wang Xiao-liang. Roles and functional changes of astrocytes in diabetic brain encephalopathy [J]. *Journal of International Pharmaceutical Research*, 2016, 43(1): 56-61
- [19] Chen G, Park CK, Xie RG, et al. Connexin-43 induces chemokine release from spinal cord astrocytes to maintain late-phase neuropathic pain in mice[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 8): 2193-2209
- [20] Jiang BC, Cao DL, Zhang X, et al. CXCL13 drives spinal astrocyte activation and neuropathic pain via CXCR5 [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(2): 745-761
- [21] Kim DS, Li KW, Boroujerdi A, et al. Thrombospondin-4 contributes to spinal sensitization and neuropathic pain states [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(26): 8977-8987
- [22] 翁超, 卢祖能, 符辉, 等. 少突胶质细胞分化发育与髓鞘形成的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2016, 15(5): 524-528
- Weng Chao, Lu Zu-neng, Fu Hui, et al. Recent advance in oligodendrocyte differentiation, development and myelin formation[J]. *Chinese Journal of Neuromedicine*, 2016, 15(5): 524-528
- [23] Allan D, Fairlie-Clarke KJ, Elliott C, et al. Role of IL-33 and ST2 signalling pathway in multiple sclerosis: expression by oligodendrocytes and inhibition of myelination in central nervous system[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1): 75
- [24] Rivers LE, Young KM, Rizzi M, et al. PDGFRA/NG2 glia generate myelinating oligodendrocytes and piriform projection neurons in adult mice[J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11(12): 1392-1401
- [25] Marcin Czepiel, Erik Boddeke, Sjeff Copray, 等. 人类少突胶质细胞在髓鞘修复中的作用[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10(2): 138
- Marcin Czepiel, Erik Boddeke, Sjeff Copray, et al. Human oligodendrocytes in remyelination research [J]. *Neural Injury and Functional Reconstruction*, 2015, 10(2): 138
- [26] 董万亮, 张源坤. 脊髓损伤新生小鼠脑源性神经营养因子前体对少突胶质细胞存活及生长的影响[J]. *临床心身疾病杂志*, 2017, 23(5): 1-3, 13
- Dong Wan-liang, Zhang Yuan-kun. Influence of proBDNF of neonatal mouse with spinal cord injury on survival and growth of oligodendroglia cell [J]. *Journal of Clinical Psychosomatic Diseases*, 2017, 23(5): 1-3, 13
- [27] Gebauer S, Salas J, Scherrer JF. Neighborhood Socioeconomic Status and Receipt of Opioid Medication for New Back Pain Diagnosis[J]. *J Am Board Fam Med*, 2017, 30(6): 775-783
- [28] 刘曦, 王剑雄, 李涛, 等. 重复经颅磁刺激治疗脊髓损伤后慢性神经病理性疼痛 8 例报道[J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23(7): 829-832
- Liu Xi, Wang Jian-xiong, Li Tao, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury: Eight Cases Re-port[J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice*, 2017, 23(7): 829-832
- [29] 李珺, 杨园园, 石翊珮, 等. 鞘内注射丙戊酸钠对切口痛大鼠脊髓背角神经胶质细胞活化的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(8): 986-990
- Li Jun, Yang Yuan-yuan, Shi Yi-sa, et al. Effect of intrathecal propentofylline on activation of microglia in spinal dorsal horn of rats with incisional pain[J]. *Chinese Journal of Anesthesiology*, 2016, 36(8): 986-990
- [30] Berta T, Qadri YJ, Chen G, et al. Microglial Signaling in Chronic Pain with a Special Focus on Caspase 6, p38 MAP Kinase, and Sex Dependence[J]. *J Dent Res*, 2016, 95(10): 1124-1131
- [31] Opin, 2017, 33(10): 1815-1820
- [22] Nagata N, Sakurai T, Shimbo T, et al. Acute Severe Gastrointestinal Tract Bleeding Is Associated with an Increased Risk of Thromboembolism and Death [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(12): 1882-1889
- [23] Jensen BES, Hansen JM, Larsen KS, et al. Randomized clinical trial: the impact of gastrointestinal risk factor screening and prophylactic proton pump inhibitor therapy in patients receiving dual antiplatelet therapy[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29(10): 1118-1125
- [24] Wedi E, Fischer A, Hochberger J, et al. Multicenter evaluation of first-line endoscopic treatment with the OTSC in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding and comparison with the Rockall cohort: the FLETRock study[J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(1): 307-314
- [25] Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline [J]. *Endoscopy*, 2015, 47(10): a1-46
- [26] Hadayat R, Jehangiri AU, Gul R, et al. Endoscopic findings of upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2015, 27(2): 391-394

(上接第 2749 页)