

基础研究

白藜芦醇对腰神经根周围自体髓核移植大鼠背根神经节 TNF- α 和 IL-1 表达的影响

林 斌, 何永志, 汤 凯, 黄其龙, 郭志民

(解放军第 175 医院骨科医院 363000 福建省漳州市)

【摘要】目的:观察白藜芦醇对腰神经根周围自体髓核移植大鼠脊髓背根神经节(DRG)中肿瘤坏死因子(TNF- α)和白介素-1(IL-1)表达的影响。方法:SD 大鼠 48 只,随机分为脂肪+生理盐水组(A 组)、髓核+生理盐水组(B 组)、髓核+地塞米松组(C 组)、髓核+白藜芦醇组(D 组),每组 12 只。所有大鼠行椎板切除开窗,暴露左侧的硬脊膜及 L4、L5 背侧神经根,其中 B、C、D 组制作腰神经根周围自体髓核组织移植动物模型,A 组制作腰神经根周围自体脂肪组织移植动物模型。术后第 7 天各组随机处死 6 只大鼠并取材,剩余大鼠 D 组给予腹腔注射白藜芦醇,C 组腹腔注射地塞米松,A、B 组则给予等量生理盐水腹腔注射,1 次/d,连续 5d,术后第 14 天取材。对两个时间点各组大鼠的 L4、L5 脊髓 DRG 行 HE 染色、TNF- α 和 IL-1 免疫组化染色,光镜下观察并计算阳性细胞数,所得数据用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。结果:A 组无明显炎症反应,B、C、D 组术后 7d 时 DRG 内细胞间组织增宽,呈明显充血和水肿,神经节细胞尼氏小体消失,空泡变性,核消失,炎性细胞大量浸润,微血管扩张,部分髓鞘呈空泡样变;术后 14d 时 B 组炎症表现仍较明显,C 组和 D 组相对 B 组神经根节内的病理变化较轻,尼氏小体略有减少,少量空泡变性及炎性细胞浸润,髓鞘变化也较轻。B、C、D 组与 A 组相比,术后 7d、14d 时背根神经节细胞 TNF- α 和 IL-1 表达均显著增加 ($P<0.01$);14d 时,C、D 组与 B 组相比,TNF- α 和 IL-1 表达显著降低($P<0.01$),C 组与 D 组相比无统计意义($P>0.05$)。结论:髓核自体移植至脊髓 DRG 周围可造成神经根局部炎症反应,白藜芦醇可以降低其背根神经节细胞 TNF- α 和 IL-1 的表达,从而减轻炎症反应。

【关键词】白藜芦醇;肿瘤坏死因子 α ;白介素 1;自体髓核;背根神经节

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2013.04.15

中图分类号:R681.5,R977 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2013)-04-0364-06

Effect of resveratrol on the expression of TNF- α and IL-1 in dorsal root ganglion neuron after auto-transplantation of nucleus pulposus in rat model/LIN Bin, HE Yongzhi, TANG Kai, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2013, 23(4): 364-369

【Abstract】Objectives: To observe the effect of resveratrol on the expression of TNF- α and IL-1 in dorsal root ganglion(DRG) neuron after auto-transplantation of nuclear pulposus in rat model. Methods: Forty-eight Sprague-Dawley rats were divided randomly into 4 groups: fat+normal saline group(group A), nucleus pulposus+normal saline group(group B), nucleus pulposus+dexamethasone(group C) and nucleus pulposus+resveratrol group(group D), with 12 rats in each group. All rats underwent laminectomy, which exposed the dorsal nerve root of left L4 and L5, and then in group B, C and D, autologous nucleus pulposus was transplanted around the nerve root, while in group A, autologous adipose tissue was transplanted instead. Seven days after operation, six rats in each group were killed randomly and the left dorsal nerve roots were obtained, while the other rats in group D, resveratrol was given by intraperitoneal injection once a day and lasted for 5 days. In group C dexamethasone was given, and in group A and B, saline was given in the same way. Then, at the 14th day, dorsal nerve roots of left L4 and L5 obtained from the other rats experienced HE staining, immunohistochemical staining(IHC) for TNF- α and IL-1, the TNF- α positive cells and the IL-1 apoptosis cells were measured under light microscope. The experimental data were analyzed by SPSS 17.0 statistical software.

Results: There was no significant inflammatory reaction in group A. At 7 days, in group B, C, D, the ar-

第一作者简介:男(1967-),医学硕士,教授,主任医师,硕士生导师,研究方向:脊柱脊髓损伤

电话:(0569)2931538 E-mail:zyal_2005@qq.com

通讯作者:何永志 E-mail:41039388@qq.com

rangement between cells in DRG were loose and presented hyperemia and edema, ganglion cells Nissl bodies disappeared, vacuolar degeneration, nucleus disappearance, inflammatory cells infiltration, capillary dilatation, vacuolar degeneration in some myelin were evidenced. At 14 days, the inflammatory reaction was still evidenced in group B, while the pathological changes in the DRG were lighter in group C and D compared with group B, which included fewer disappearance of nissl bodies, just fewer vacuoles degeneration in nissl bodies and fewer inflammatory cell infiltration, and also the myelin vacuolar degeneration was lighter. The expressions of TNF- α and IL-1 in group B, C and D were apparently higher than group A at 7 and 14 days($P<0.01$). The expressions of TNF- α and IL-1 in group C and D were apparently lower compared with group B($P<0.01$) at 14 days, but there was no difference between group C and D($P>0.05$). **Conclusions:** Autologous nucleus pulposus can induce inflammatory reaction in the DRGs. Resveratrol can alleviate the reaction through reducing the expression of TNF- α and IL-1 in DRGs.

[Key words] Resveratrol; TNF- α ; IL-1; Autologous nucleus pulposus; Dorsal root ganglion

[Author's address] Department of Orthopaedics, the 175th Hospital of PLA, Zhangzhou, Fujian, 363000, China

研究表明,机械性压迫并非是导致椎间盘突出症患者腰腿痛的唯一因素^[1],其中炎症化学性刺激机制日渐被证实,腰椎间盘突出术后残存髓核组织所导致的炎性作用以及自体椎间盘髓核组织诱导的自身免疫性炎症反应也是引起神经根和背根神经节病理生理变化的重要原因^[2-4]。肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素 1(IL-1)都属于促炎性细胞因子,在背根神经节损伤后其表达显著性增加^[5-7]。白藜芦醇是一种多酚类化合物,有抗氧化、抗自由基等作用,对神经具有保护作用^[8];同时白藜芦醇具有抗炎性因子的作用^[9]。本研究将大鼠自体髓核组织移植于硬膜外神经根处,制作大鼠背根神经节局部非压迫性炎性损伤动物模型,观察白藜芦醇干预后背根神经节 TNF- α 和 IL-1 表达情况。

1 材料与方法

1.1 实验试剂、仪器

白藜芦醇(西安小草植物科技有限责任公司)、注射用青霉素钠粉针剂(哈药制药总厂,批号:A080703111)、HE 染色剂(福州迈新生物科技有限公司)、兔抗大鼠 TNF- α 多克隆抗体(BA0131,武汉博士德生物工程有限公司)、兔抗大鼠 IL-1 多克隆抗体(HS-1008,上海沪尚生物科技有限公司)。光学显微镜(日本 OLYMPUS CX31 CHS-313EM,OLYMPUS BX41)、倒置荧光显微镜(日本 OLYMPUS-BX60)、全自动显微摄像装置(日本 OLYMPUS PPM20-350X)、病理图像分析系统(北京航天航空大学 CM98A)。

1.2 实验动物分组及模型建立

SD 大鼠 48 只,体重 0.26~0.28kg。适应性饲养 1~2 周,室温控制在 18℃~22℃,定期消毒和通风。随机分为脂肪+生理盐水组(A 组)、髓核+生理盐水组(B 组)、髓核+地塞米松组(C 组)、髓核+白藜芦醇组(D 组),每组 12 只。

无水乙醚吸入麻醉后,于距肛门约 2cm 处切断鼠尾并缝合伤口。无菌条件下,于背部正中切开皮肤(长约 2cm)、皮下组织,从左侧棘突上钝性剥离椎旁肌。切除 L4、L5 棘突、左侧椎板和关节突,暴露左侧硬脊膜,显微镜下确认左侧 L4、L5 背根神经根。B、C、D 组取鼠尾部 5 个呈胶冻样椎间盘髓核(约 10mg)轻放于左侧 L4、L5 背根神经根周围(保证长约 1cm 的背根神经根周围均涂有自体髓核),注意不造成机械性压迫。A 组植入同等量的自体脂肪组织。逐层缝合伤口。术毕将大鼠单笼饲养观察,室温维持在 25℃左右,换气扇 24h 运转,使室内保持通气,保持鼠笼干燥、清洁。术后 3d 内各组大鼠均注射青霉素钠 40 万 U,1 次/d,以预防感染。D 组及 C 组分别于术后第 7 天给予白藜芦醇(50mg/kg 体重)和地塞米松(10mg/kg 体重)腹腔注射,1 次/d,连续 5d;A 组、B 组给予等量生理盐水腹腔注射。观察大鼠皮肤有无压疮或感染等。如有动物死亡则补充,保证每组动物数量一致。

1.3 观察指标

术后 7d 及 14d,同样方法麻醉成功后,开胸经左心室插管至升主动脉,依次灌注肝素化生理盐水 200ml,4%的多聚甲醛 500ml,分别取出各组大鼠左侧 L4、L5 背根神经节(长约 1cm)于 4%多聚甲醛磷酸缓冲液中固定 24h 以上。标本经脱水、

透明、透蜡、包埋,顺序切片,片厚 $3\mu\text{m}$,分别行 HE 染色、TNF- α 和 IL-1 免疫组化染色,光镜下观察并计算阳性细胞数(胞浆中含有棕褐色颗粒为阳性细胞)。将染色好的切片置于 Image-Pro PLUS 成像系统下观察并摄片,每只大鼠随机选取 5 张切片,每张切片随机取 10 个视野(10×40 倍)计算阳性细胞总数,取均值)。

1.4 统计学处理

计量资料用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 SPSS 17.0 软件包处理数据结果。相同时间点不同组之间比较采用两独立样本 t 检验, $P<0.05$ 为有差异显著性意义, $P<0.01$ 为差异有极显著性意义。

2 结果

2.1 背根神经节形态学变化

肉眼观察:A 组大鼠术后 7d、14d 时背根神经节无明显充血水肿。余 3 组大鼠术后 7d 时背根神经节均出现明显的充血水肿;术后 14d, B 组背根神经节与周围组织粘连,局部软组织充血水肿、炎症反应仍然明显, C 组与 D 组背根神经节与周围组织粘连较 B 组轻,局部软组织充血水肿等炎症反应不明显。

光镜观察:A 组大鼠各时间点背根神经节内无明显炎症反应(图 1)。余 3 组大鼠术后 7d 时,背根神经节内细胞间组织增宽呈明显充血和水肿,神经节细胞尼氏小体消失,空泡变性,核消失,

炎症细胞大量浸润,微血管扩张,部分髓鞘呈空泡样变(图 2),术后 14d 时, B 组的炎症表现仍较明显, C 组和 D 组相对 B 组神经根节内的病理变化轻,而尼氏小体略有减少,有少量空泡变性及炎症细胞浸润,髓鞘变化也较轻(图 3)。

2.2 TNF- α 免疫组织化学染色结果

在大鼠背根神经节的大中小神经元上皆有棕褐色的免疫阳性物质,以深染的中小型神经元为主,密集于胞浆胞膜,胞核无染色。A 组 7d 和 14d 都呈弱阳性表达(图 4)。B、C、D 组与 A 组相比,术后 7d、14d 时阳性细胞表达数量明显增加($P<0.01$)(图 5、6)。术后 14d 时, C、D 组与 B 组相比,表达显著降低($P<0.01$),而 C 组与 D 组 TNF- α 阳性数无统计学差异($P>0.05$)(表 1)。

2.3 IL-1 免疫组织化学染色结果

在背根神经节的大中小神经元上皆有棕褐色的免疫阳性物质,以深染的中小型神经元为主,密集于胞浆胞膜,胞核无染色。A 组 7d 和 14d 都呈弱阳性表达。B、C、D 组与 A 组相比,术后 7d、14d 时阳性细胞表达数量显著增加(图 7、8)。术后 14d, C 组、D 组与 B 组相比,表达显著降低($P<0.01$)(图 9、10),而 C 组与 D 组相比, IL-1 阳性细胞数无统计学差异(表 2, $P>0.05$)。

3 讨论

3.1 自体髓核移植后脊髓背根神经节细胞 TNF- α 的表达

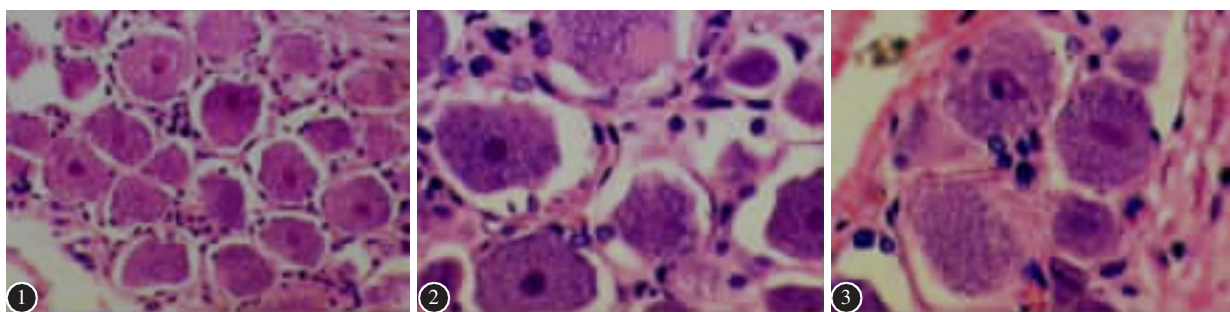


图 1 A 组术后 7d 时 DRG 内细胞间隙无明显增宽,神经节细胞尼氏存在,核居中,未见明显炎症细胞浸润(HE 染色 $\times 200$) 图 2 B 组术后 7d 时神经节细胞尼氏小体消失,空泡变性,核消失,炎症细胞大量浸润,部分髓鞘呈空泡样变(HE 染色 $\times 400$) 图 3 D 组术后 14d 时神经根节内的病理变化轻,而尼氏小体略有减少,可见少量空泡变性及炎症细胞浸润,髓鞘变化也较轻(HE 染色 $\times 400$)

Figure 1 In group A at 7 days, cells gap in DRG without significantly widened, Nissl bodies in ganglion cells exist, nuclear in the middle, no inflammatory cells were seen(HE $\times 200$) **Figure 2** In group B, Nissl bodies in ganglion cells disappear, vacuolar degeneration, nuclear disappear, infiltration of number of inflammatory cells, part of the myelin sheath was vacuolar degeneration(HE $\times 400$) **Figure 3** At 14 days in group D, fewer nissl bodies disappeared, fewer nissl bodies vacuoles degeneration and fewer inflammatory cell infiltration, and also the myelin vacuolar degeneration were lighter(HE $\times 400$)

有研究^[10]表明,椎间盘髓核中含有多种炎性介质,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)就是其中一种。研究发现, TNF- α 在神经源性疼痛的诱发、发展中起着关键性作用^[11]。TNF- α 可激活基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-9,并且可以促进 PLA2 的释放,通过对基底膜的降解而损伤神经,并最终使神经组织出现充血、束膜、严重水肿和外膜血管扩张^[12]。另外, TNF- α 还可以和髓核中的其他细胞因子联合起来破坏血-神经屏障,造成巨噬细胞的侵入,释放更多的 TNF- α ,加重炎症反应,从而对背根神经节造成更为严重的损伤^[13]。TNF- α 还能可塑形改变致使肾上腺素能

$\alpha 2$ 的受体增加,使突触前敏感性增加,并最终参与疼痛中枢的调节^[14]。TNF- α 能够以剂量依赖的方式影响神经细胞合成神经生长因子 (NGF),而 NGF 是公认的疼痛介质^[15]。本研究发现, A 组术后 7d 和 14d 时均无明显充血水肿;余 3 组的背根神经节在术后 7d 时均出现明显的充血水肿,术后 14d 时脊髓背根神经节与周围组织相互粘连,局部软组织充血水肿等炎症反应仍然明显。免疫组化结果显示, B、C、D 组与 A 组相比, 术后 7d、14d, 背根神经节细胞 TNF- α 表达数量均显著增加 ($P < 0.01$),说明自体髓核组织促进了脊髓背根神经节处 TNF- α 的持续表达,造成了局部明显的

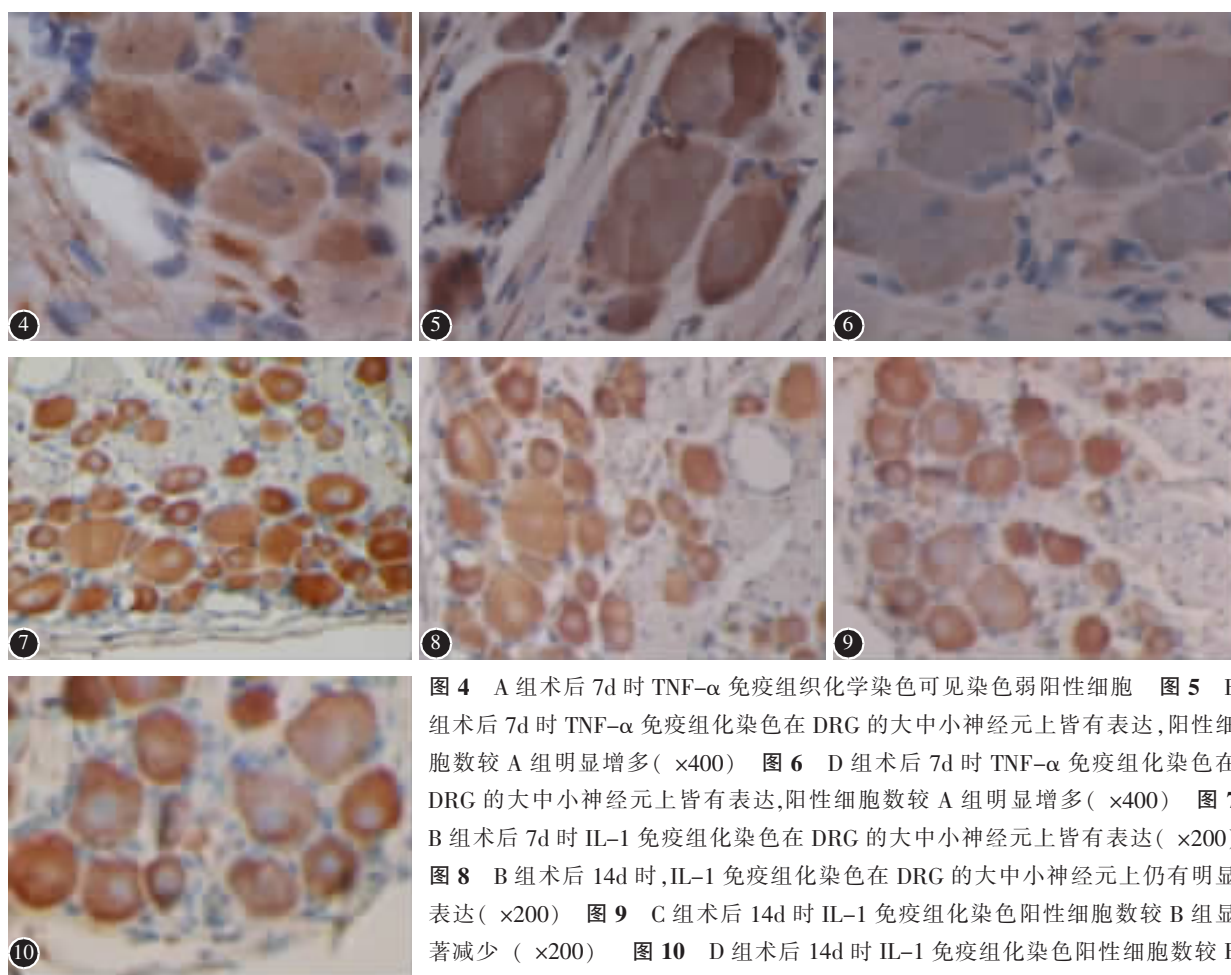


Figure 4 Immunohistochemical staining of TNF- α in the group A at 7 days **Figure 5** In group B, at 7 days, TNF- α expressed both in the medium and small neurons, and they were apparently higher than group A ($\times 400$) **Figure 6** In group D, at 7 days, TNF- α expressed both in the medium and small neurons, and they were apparently higher than A group ($\times 400$) **Figure 7** In group B, at 7 days, IL-1 expressed both in the medium and small neurons ($\times 200$) **Figure 8** In group B, at 14 days, IL-1 expressed both in the medium and small neurons ($\times 200$) **Figure 9** Compared with group B, the expressions of IL-1 in group C were obvious lesser at 14 days ($\times 200$) **Figure 10** Compared with group B, the expressions of IL-1 in group D were obvious lesser at 14 days, but it was no significant difference ($\times 200$)

表 1 各组大鼠不同时间点背根神经节中 TNF- α 阳性细胞数 ($\bar{x} \pm s$, 个, $n=6$)

Table 1 TNF- α expressed in DGR of each group at each time point

组别 Group	术后 7d 7d after operation	术后 14d 14d after operation
A	3.00 $\pm$ 1.414	2.67 $\pm$ 1.033
B	24.00 $\pm$ 2.608 ^①	20.83 $\pm$ 2.317 ^①
C	23.33 $\pm$ 2.944 ^①	9.50 $\pm$ 1.871 ^{①②}
D	22.83 $\pm$ 2.483 ^①	9.17 $\pm$ 2.041 ^{①②③}

注: ①与 A 组比较; ②与 B 组比较 $P<0.01$; ③与 C 组比较 $P>0.05$

Note: ①Compared with group A, $P<0.01$; ②Compared with group B, $P<0.01$; ③Compared with group C, $P>0.05$

表 2 各组大鼠不同时间点背根神经节中 IL-1 阳性细胞数 ($\bar{x} \pm s$, 个, $n=6$)

Table 2 IL-1 expressed in DGR of each group at each time point

组别 Group	术后 7d 7d after operation	术后 14d 14d after operation
A	2.5 $\pm$ 1.049	1.83 $\pm$ 1.169
B	23.67 $\pm$ 1.751 ^①	20.50 $\pm$ 2.074 ^①
C	23.67 $\pm$ 4.179 ^①	9.67 $\pm$ 3.077 ^{①②}
D	23.17 $\pm$ 3.656 ^①	8.33 $\pm$ 2.160 ^{①②③}

注: ①与 A 组比较 $P<0.01$; ②与 B 组比较 $P<0.01$; ③与 C 组比较 $P>0.05$

Note: ①Compared with group A, $P<0.01$; ②Compared with group B, $P<0.01$; ③Compared with group C, $P>0.05$

炎症反应。提示对于非压迫型椎间盘源性疼痛的患者,如能有效抑制 TNF- α 的表达,就能减轻患者神经根局部炎性反应,从而减轻非压迫型椎间盘源性引起的腰腿痛。

3.2 自体髓核对脊髓背根神经节细胞 IL-1 表达的影响

脊神经节作为机体内外环境与脊髓中枢系统连结的纽带,有多种重要的神经肽在此制造和输送,进而调节和传递机体对于各种感觉信息和伤害性感觉刺激的反馈信息。脊神经节外膜分布有大量伤害性感受器,各感受器对各种刺激高度敏感。而髓核组织所产生的各种炎性因子可以增加其敏感性^[10,16]。Wehling 等^[17]采用 IL-1 受体拮抗剂能明显降低对于脊神经节的过敏性炎性损伤。Inoue 等^[18]发现 IL-1 β 能使脊神经节释放 P 物质, P 物质可作用于脊神经节细胞,通过降低细胞膜的电位,进而使痛阈降低。IL-1 β 可以对神经节产

生直接性的刺激或者提高神经组织对缓激肽的敏感性,是一种重要的炎性致痛物质。相关研究证实,IL-1 β 可以激活中枢神经的小胶质细胞,激活的小胶质细胞通过级联反应释放各种细胞因子、自由基等而损伤神经组织产生炎症反应。研究表明,大量的 IL-1 α 和 IL-1 β 免疫反应细胞可以在术后摘除的突出椎间盘组织中被发现,且这些细胞的数量与椎间盘突出相关症状呈正相关^[19]。本研究中我们发现,硬膜外腔植入自体髓核的大鼠在术后 7d、14d 背根神经节均明显损伤,其具体表现在明显的炎症反应和细胞结构的变化,这在一定意义上说明背根神经节的损伤是因为自体髓核组织通过各种炎症因子介导的损伤。本研究还发现 B、C、D 组与 A 组相比,7d、14d 时背根神经节细胞 IL-1 表达数量均显著增加($P<0.01$),提示自体髓核组织可刺激脊髓背根神经节 IL-1 的表达,且刺激其表达的时间持续较长。

3.3 白藜芦醇对脊髓背根神经节 TNF- α 和 IL-1 表达的影响

Donnelly 等^[20]发现,白藜芦醇可以使粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)这类炎性细胞存活因子粒在气道上皮细胞上的表达明显减少,其机制可能与抑制 NF- κ B 的活性有关。NF- κ B 发挥对 IL-1 β 、TNF- α 等细胞因子的基因转录调节功能可能是通过与核内相应靶序列结合而发挥作用的。Nonn 等^[21]联合使用白藜芦醇和姜黄素共同作用于前列腺上皮细胞时,发现由 IL-1/TNF- α 诱导的 p38MAPK 炎性信号转导通路被抑制, p38MAPK 通路不仅仅是一条与细胞增殖和凋亡有关的调控通路,也是参与各种炎性因子释放的炎症通路。本研究发现,14d 时 C 组及 D 组与 B 组相比, TNF- α 和 IL-1 表达显著降低 ($P<0.01$)。提示白藜芦醇可明显抑制大鼠自体髓核组织刺激引起的 TNF- α 和 IL-1 的表达,这可能和上述 2 个通路被抑制有关。

总之, TNF- α 和 IL-1 在椎间盘源性腰痛中扮演重要的角色^[22],目前的研究热点主要是针对例如 TNF- α 和 IL-1 等炎性因子进行靶向治疗。本研究结果显, 50mg/kg 白藜芦醇可以有效抑制腰神经根周围自体髓核移植大鼠背根神经节的 TNF- α 和 IL-1 的表达,从而减轻硬膜外植入自体髓核所致的背根神经节的炎性损伤,与地塞米松组(10mg/kg)相比无统计学差异($P>0.05$),说明

白藜芦醇在大鼠自体髓核移植后有类似地塞米松的作用, 为临床治疗非压迫型椎间盘源性腰腿痛提供了新思路。但其最佳剂量有待进一步研究。另外, 本研究也发现 C、D 组药物干预后 14d 时 TNF- α 和 IL-1 表达水平仍高于 A 组, 这说明不管是地塞米松还是白藜芦醇都没有完全抑制大鼠自体髓核移植后背根神经节 TNF- α 和 IL-1 的表达。

4 参考文献

- 姜志钊, 李毅中. 腰椎间盘突出所致坐骨神经痛发病机制[J]. 国际骨科学杂志, 2010, 31(2): 102-104.
- 李盛华, 王久夏, 张佳红. 腰椎间盘突出症疼痛的免疫学理论探讨[J]. 中国骨伤, 2009, 22(4): 316-318.
- Zhang KB, Zheng ZM, Liu H, et al. The effects of punctured nucleus pulposus on lumbar radicular pain in rats: a behavioral and immunohistochemical study [J]. J Neurosurg Spine, 2009, 11(4): 492-500.
- Murai K, Sakai D, Nakamura Y, et al. Primary immune system responders to nucleus pulposus cells: evidence for immune response in disc herniation[J]. Eur Cell Mater, 2010, 19(1): 13-21.
- 唐家广, 张伟佳. 白细胞介素-1 α 在髓核源性神经根性疼痛中的作用[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2004, 10(3): 36-38, 65.
- Otoshi K, Kikuchi S, Konno S, et al. The reaction of glial cells and endoneurial macrophages in the dorsal root ganglion and their contribution to pain-related behavior after application of nucleus pulposus onto the nerve root in rats[J]. Spine, 2010, 35(1): 10-17.
- Yamauchi K, Inoue G, Koshi T, et al. Nerve growth factor of cultured medium extracted from human degenerative nucleus pulposus promotes sensory nerve growth and induces substance p in vitro[J]. Spine, 2009, 34(21): 2263-2269.
- Tang BL. Resveratrol is neuroprotective because it is not a direct activator of Sirt1-A hypothesis [J]. Brain Res Bull, 2010, 81(4-5): 359-361.
- Wolter F, Ulrich S, Stein J. Molecular mechanisms of the chemopreventive effects of resveratrol and its analogs in colorectal cancer: key role of polyamines[J]. J Nutr, 2004, 134(12): 3219-3222.
- Carrino JA, Lurie JD, Tosteson AN, et al. Lumbar spine: reliability of MR imaging findings[J]. Radiology, 2009, 250(1): 161-170.
- Takahashi N, Kikuchi S, Shubayev VI, et al. TNF- α and phosphorylation of ERK in DRG and spinal cord: insights into mechanisms of sciatica[J]. Spine, 2006, 31(5): 523-529.
- Shubayev VI, Myers RR. Endoneurial remodeling by TNF α - and TNF α -releasing proteases: a spatial and temporal co-localization study in painful neuropathy [J]. J Peripher Nerv Syst, 2002, 7(1): 28-36.
- Onda A, Yabuki S, Kikuchi S, et al. Effects of lidocaine on blood flow and endoneurial fluid pressure in a rat model of herniated nucleus pulposus[J]. Spine, 2001, 26(20): 2186-2192.
- Covey WC, Ignatowski TA, Knight PR, et al. Brain-derived TNF α : involvement in neuroplastic changes implicated in the conscious perception of persistent pain[J]. Brain Res, 2000, 859(1): 113-122.
- Aloe L, Properzi F, Probert L, et al. Learning abilities, NGF and BDNF brain levels in two lines of TNF- α transgenic mice, one characterized by neurological disorders, the other phenotypically normal[J]. Brain Res, 1999, 840(1-2): 125-137.
- Liu B, Li H, Brull SJ, et al. Increased sensitivity of sensory neuron to tumor necrosis factor α in rats with chronic compression of the lumbar ganglia[J]. J Neurophysiol, 2002, 88(3): 1393-1399.
- Wehling P, Cleveland SJ, Heininger K, et al. Neurophysiologic changes in lumbar nerve root inflammation in the rat after treatment with cytokine inhibitors: evidence for a role of interleukin-1[J]. Spine, 1996, 21(8): 931-935.
- Inoue A, Ikoma K, Morioka N, et al. Interleukin-1 β induces substance P release from primary afferent neurons through the cyclooxygenase-2 system[J]. J Neurochem, 1999, 73(5): 2206-2213.
- Kang JD, Georgescu HI, McIntyre-Larkin L, et al. Herniated lumbar intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E2[J]. Spine, 1996, 21(3): 271-277.
- Donnelly LE, Newton R, Kennedy GE, et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004, 287(4): L774-783.
- Nonn L, Duong D, Peehl DM. Chemopreventive anti-inflammatory activities of curcumin and other phytochemicals mediated by MAP kinase phosphatase-5 in prostate cells[J]. Carcinogenesis, 2007, 28(6): 1188-1196.
- Fayad F, Lefevre-Colau MM, Rannou F, et al. Relation of inflammatory modic changes to intradiscal steroid injection outcome in chronic low back pain[J]. Eur Spine J, 2007, 16(7): 925-931.

(收稿日期: 2012-05-30 末次修回日期: 2012-12-14)

(英文编审 蒋欣/贾丹彤)

(本文编辑 卢庆霞)