

基于脊髓层面的骨癌痛发生机制

杜俊英,房军帆,梁 宜,吴赛飞,陈宜恬,方剑乔

(浙江中医药大学第三临床医学院,针灸神经生物学实验室,浙江 杭州 310053)

摘 要: 骨癌痛动物模型的不断出现和日渐完善为癌痛机制研究提供了有效的工具,癌痛的病理机制异于炎性痛和神经病理性痛,具有其独特性。全文以骨癌动物模型为载体,综述骨癌痛发生的脊髓机制。

关键词: 骨癌痛;动物模型;脊髓;机制

中图分类号: R730.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2014)10-0849-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.10.A013

Mechanism of Bone Cancer Pain Based on Spinal Cord Level

DU Jun-ying, FANG Jun-fan, LIANG Yi, et al.

(Department of Neurobiology and Acupuncture Research, the Third Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

Abstract: It is an effective tool that animal model of bone cancer pain appears constant and increasing sophisticate for researching the mechanism of bone cancer pain. The pathology of pain mechanisms is different from those of inflammatory pain and neuropathic pain, with its own unique. The mechanisms of spinal bone cancer pain based on animal model with bone cancer were reviewed in this paper.

Key words: bone cancer pain; animal model; spinal cord; mechanism

癌症已成为人类的第二大疾病,人类最常见的癌症如肺癌、乳腺癌和前列腺癌等常常发生骨转移,形成骨癌。骨癌痛容易产生剧烈疼痛,约 67% 的骨癌痛患者经历重度疼痛^[1]。由于骨癌痛的发生机制区别于炎性痛和神经病理性痛,目前无有效抑制疼痛的措施,故有必要对骨癌痛产生的机制进行深入研究。已有大量文献阐述骨癌痛发生的外周机制,本文主要从脊髓层面探讨骨癌痛的发生机制。

1 常见的骨癌痛动物模型

建立骨癌痛动物模型以研究探讨癌性疼痛的病

收稿日期:2013-09-10;修回日期:2013-10-05

基金项目:国家自然科学基金(81102643);国家中医药管理局中医药重点学科(针灸学)建设经费资助(国中医药发[2009]30号);浙江省大学生创新创业孵化项目(2012R410052);浙江省研究生创新科研项目(YK2011072)

通讯作者:方剑乔,E-mail:fangjianqiao7532@163.com;梁宜,E-mail:liangyiwww@126.com

理机制、筛选治疗性药物,有重要的科研价值和临床意义。目前已成功复制出大/小鼠跟骨、胫骨、股骨和肱骨癌痛动物模型^[2-4];用于接种的肿瘤细胞有溶骨性 NCTC2472 纤维肉瘤细胞、MADB-106 乳腺肿瘤细胞、MRMT-1 乳腺肿瘤细胞、Walker256 乳腺肿瘤细胞、AT-3.1 前列腺癌细胞和 Lewis 肺癌细胞等^[5-9]。

1.1 跟骨骨癌痛模型

2001 年,Cain 等^[10]和 Wacnik 等^[11]在 J Neurosci 杂志上同期发表了用溶骨性 NCTC2472 纤维肉瘤细胞注入小鼠后爪跟骨内和跟骨周围制备跟骨骨癌痛模型的文章,从形态、结构和功能等方面描述了骨癌痛模型特点。Cain 等^[10]主要研究肿瘤小鼠后爪初级传入神经变化与疼痛之间的关系;Wacnik 等^[11]的研究更深入,将纤维肉瘤细胞注入大鼠后爪跟骨后,观察造模后 2~3 周内模型大鼠的负重、握力、机械性痛觉超敏、冷痛觉过敏、局部肿瘤形态和大小等指标,结果显示骨癌模型大鼠疼痛程度与骨质破坏程

度密切相关,与临床癌症痛相类似;同时他还观察在同一部位植入黑色素瘤细胞或相同大小石蜡块后,未发现实验小鼠骨破坏和痛敏现象。

Brigatte 等^[3]对跟骨癌痛模型进行了创新,仅将 Walker 256 肿瘤细胞注入大鼠后爪皮下跟骨周围,成功制备大鼠癌痛模型。并观察癌痛模型的疼痛症状、痛觉过敏、痛觉超敏、自发性疼痛,注射部位肿瘤细胞分化特点,膝后窝淋巴结组织形态学变化。该模型可用于新型镇痛或抗癌药物的研究。

1.2 胫骨骨癌痛模型

胫骨骨癌痛模型是首次成功建立的骨癌痛模型,也是国内研究较多骨癌模型,1994 年,Kjonnixsen 等^[12]将 OHS/MHMX 及 LOX 人肿瘤细胞接种至大鼠胫骨髓腔内,成功模拟了临床的骨转移癌。后期有学者用黑色素瘤细胞系在鼠中也成功建立了胫骨癌痛模型。

Medhurst 等^[12]采用同系不同浓度的 MRMT-1 大鼠乳腺癌细胞胫骨髓腔内注射,制备大鼠胫骨癌痛模型,这是比较经典的模型,观察了造模侧胫骨骨密度、骨小梁、胫骨完整性和胫骨内肿瘤的大小,疼痛与胫骨内肿瘤的大小呈正相关,提出胫骨癌痛模型的最佳观察时间窗为 14~20d。国内较多学者按照 Medhurst 等的方法成功复制出胫骨癌痛模型^[14],并在此基础上创新,建立了 Walker 256 癌细胞引起的胫骨癌痛模型^[6,15]。因 Walker 256 癌细胞国内较容易获得,现成为研究胫骨癌痛模型的主要肿瘤细胞之一。

1.3 股骨骨癌痛模型

1999 年,Schwei 等^[16]首次报道将溶骨性 NCTC2472 肿瘤细胞(NCTC2472 纤维肉瘤细胞)接种至小鼠股骨髓腔,成功制备小鼠股骨癌痛模型。

1.4 肱骨骨癌痛模型

Wacnik 等^[17]报道成功复制出肱骨癌性痛模型,此模型较难分析外周深部痛敏的神经化学和电生理学的变化,故较少用于实验研究。

2 骨癌痛产生的脊髓机制

脊髓是痛觉信号传递和处理的初级中枢,外周传入神经纤维集中于背根神经节,通过脊髓背角进入脊髓移行轴突。脊髓灰质按细胞结构分为 10

层,其中前 6 层构成了脊髓背角。参与疼痛信号的神经纤维主要是 C 神经纤维和 A δ 神经纤维,C 神经纤维主要位于脊髓背角浅层(I 和 II),而 A δ 神经纤维较 C 神经纤维分布广泛,位于浅层和深层。脊髓背角第 II 层即脊髓胶质状(substantia gelatinosa, SG),是大量的 C 神经纤维和 A δ 神经纤维的集中区域,具有丰富的接受器和传送器,因此,被认为是痛觉传输的主要区域。脊髓背角接受外周痛觉信号的传入,并将该信号上传至高位中枢神经系统,主要取决于脊髓背角的分子、细胞和神经等不同级别的形态学、功能学的改变。

2.1 介导骨癌痛的脊髓分子机制

2.1.1 不同受体活化介导骨癌痛

2.1.1.1 P2X 嘌呤受体

三磷酸腺苷(adenosin triphosphate, ATP)不仅是细胞内重要的能量分子,也是各种组织细胞最普遍应用的细胞间信息传递的信号分子。研究证实,ATP 及其作用的 P2X 受体广泛分布于与伤害性信息传递有关的外周或中枢神经细胞中,它们与伤害性刺激的感受及传递密切相关。在 P2X 受体中,与疼痛关系最为密切的是 P2X₃ 受体,ATP 主要通过同聚 P2X₃ 受体和异聚 P2X_{2/3} 受体参与痛觉及伤害性信息传递。P2X₃ 和 P2X_{2/3} 主要表达于靶器官的外周终端(比如皮肤),背根神经节的胞体,脊髓背角 I~II 层的突触前末端。研究发现,骨癌痛模型中,MRMT-1 癌细胞释放出 ATP 引起骨传入神经高表达 P2X₃,进一步促进脊髓水平的中枢敏化引起骨癌痛的形成,外周或中枢阻断 P2X₃ 和 P2X_{2/3} 受体的表达均能减缓骨癌痛的疼痛程度^[18,19]。另外,有学者发现 P2Y₁ 受体与骨癌痛的产生也有密切关系,骨癌痛后脊髓 P2Y₁ 受体 mRNA 表达增多,鞘内给予 P2Y₁ 受体拮抗剂 MRS2179 可有效对抗骨癌痛导致的痛觉过敏^[20]。

2.1.1.2 N-甲基-D-天冬氨酸受体

已有研究证明,N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体在脊髓伤害性刺激中起着重要的作用,神经病理性痛和炎性痛模型中均有高表达^[21,22]。现有研究发现 NMDA 受体在癌痛中也有高表达^[23],与骨癌痛的形成密切相关。Xiaoping 等^[24]研究发现骨癌痛大鼠的热痛觉和机械痛觉增高时脊髓 NMDA 受体表达也同时增多,使用 NMDA 特异性抑制剂后,骨癌

痛大鼠的热痛觉和机械痛觉降低。

2.1.1.3 阿片肽和阿片肽受体

阿片肽作为重要的免疫调节因子在骨癌痛的产生中也起着重要作用。骨癌痛模型大鼠模型可介导脑啡肽、 β -内啡肽表达增多,还可引起 μ 阿片受体功能减弱。Nakamura 等^[25]报道,骨癌痛模型中,脊髓 μ 阿片受体表达减少,功能减弱。赵文麟等^[26]研究证实,大鼠骨癌痛模型下丘脑 β -内啡肽含量增多;Goss 等^[27]研究发现采用转前脑啡肽原基因治疗骨癌痛动物模型具有良好的镇痛效果;国内有学者观察到骨癌痛模型中大鼠脊髓脑啡肽在造模后 7d 表达增多,而造模后 14d、21d 表达减少^[28]。

2.1.2 蛋白激酶介导骨癌痛

2.1.2.1 丝裂原活化蛋白激酶

疼痛传递、调制过程中细胞外伤害性感受信号向细胞核内信号转导过程中,需要细胞内信号分子的参与,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase,MAPK)级联效应是细胞内重要的信号转导系统,其主要包括 p38 MAPK, JNK 和 ERK。Wang 等^[29]研究发现胫骨内注射 Walker 256 癌细胞后,脊髓 ERK 分别在神经元细胞、小胶质细胞和星形胶质细胞内活化,其下游转录因子 CREB 也被激活,表达增多,鞘内注射 ERK 特异性抑制剂 U0126 具有镇痛作用。同时 Wang 等^[30]还研究了脊髓 JNK 活化与骨癌痛的关系,发现 JNK 在脊髓神经元和小胶质细胞内激活,持续鞘内注射 JNK 特异性抑制剂 SP600125 同样具有明显镇痛作用。p38 MAPK 与癌痛也具有密切关系,董航等^[31]实验发现,大鼠胫骨上段骨髓腔注入乳腺癌细胞后第 14d,同侧腰段脊髓背角 p38 α 和 p38 β 表达增高,且 p38 α 和 p38 β 有特定不同的细胞分布,分别在神经元细胞和小胶质细胞内表达。

2.1.2.2 蛋白激酶 C

蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)广泛分布于中枢神经系统,与外周神经损伤和炎症引起的脊髓痛觉超敏相关,主要位于脊髓背角的 I~II 和 III~VI 层,Xiaoping 等^[24]研究发现脊髓 PKC γ mRNA 和蛋白在癌痛模型中表达增多。

2.1.3 细胞因子

IL-1 β 被认为是外周免疫反应的炎症介质。目前研究发现脊髓层面的 IL-1 β 参与了传输伤害性信

号的过程,研究发现脊髓前炎症因子 IL-1 β 参与了骨癌痛的形成,Cao 等^[32]研究发现,骨癌痛大鼠脊髓 IL-1 β 的蛋白和基因两个水平的表达都明显增多;他们的研究还发现,TNF- α 也参与了骨癌痛的发生。

2.2 介导骨癌痛的脊髓细胞机制

2.2.1 胶质细胞

脊髓胶质细胞的活化,包括星形胶质细胞和小胶质细胞,通过释放疼痛相关物质,使脊髓背角的伤害性感受神经元兴奋和敏化,导致疼痛的发展或维持^[33]。Schwei 等^[16]研究发现,纤维肉瘤骨癌痛模型中,造模侧脊髓星形胶质细胞活性标志物 GFAP 表达增多,且神经元细胞未减少,同时发现,GFAP 的肥大增多与肿瘤的骨质破坏相关;Mao-Ying^[34]等采用 Walker256 乳腺癌细胞胫骨内注射骨癌痛模型,造模后 20d,双侧脊髓背角 GFAP 表达均增多;赵倩倩等^[35]在胫骨上段骨髓腔接种 MADB-106 大鼠乳腺癌细胞制备的骨癌痛模型中也发现了类似现象,即造模侧脊髓背角星形胶质细胞大量激活。

小胶质细胞是中枢神经系统的专门巨噬细胞,可迅速对伤害性刺激做出反应,已有研究证明小胶质细胞是损伤后中枢系统最早反应的胶质细胞,在炎症痛和神经病理性痛的产生和维持中起着重要的作用。已有的研究发现小胶质细胞在不同癌细胞株引起的骨癌痛中表达情况不同。Schwei 等^[36]研究的 NCTC2472 溶骨瘤细胞系引起的股骨癌痛模型,小胶质细胞未见明显活化,而 Zhang 等^[9]研究的 AT-3.1 前列腺癌细胞系引起的胫骨癌痛模型中观察到了小胶质细胞的高表达。

2.2.2 神经元细胞

神经元细胞也参与了癌性痛的产生,Urch 等^[37]采用电生理的方法观察脊髓神经元与癌性痛的关系。研究发现,骨癌痛大鼠脊髓浅层伤害性特异性神经元细胞的比例增加,对热、机械和电刺激的反应明显增加,而脊髓深层伤害性神经元细胞的比例变化不明显,但对热和电刺激反应明显增加,而机械刺激无差异。

2.3 介导骨癌痛的脊髓神经机制

突触是神经元之间在功能上发生联系的部位,也是信息传递的关键部位。已有研究发现,炎症和外周神经损伤后,脊髓胶质状(substantia gelatinosa, SG)有髓鞘的 A β 粗纤维可建立异常突触链接^[38-40],

Yanagisawa 等^[41]在骨癌痛模型中也发现了类似现象,他们采用全细胞膜片技术研究骨癌导致的疼痛与脊髓感觉突触传递之间的关系,研究发现癌性痛大鼠脊髓 SG 神经元产生自发性的兴奋性突触后电流(excitatory postsynaptic currents,EPSCs),且电流振幅较假手术组大;同时还发现癌性痛模型大鼠的单突触 C 纤维诱发的 EPSCs 振幅增大,脊髓 SG 区域 Aδ 和 C 纤维上接受多突触传递的神经元细胞数量增多,表明骨癌痛模型中,由 Aδ 和 C 纤维调节的脊髓突触传递增加。

3 结 语

现阶段已成功复制出与临床症状相似的骨癌痛模型,对于骨癌痛产生的外周和脊髓机制有了一定程度的了解,这对于治疗骨癌痛提供了很好的研究载体和治疗方式。但是,癌痛的产生机制非常复杂,目前仍有 40%早中期癌症患者和 90%晚期癌症患者都在经历中度或重度疼痛;且有高达 70%的癌症患者疼痛并未得到充分缓解^[42],因此,研究癌痛产生的机制及寻找抗癌痛的药物仍应是研究的重点。

参考文献:

- [1] Kehl LJ, Hamamoto DT, Wacnik PW, et al. A cannabinoid agonist differentially attenuates deep tissue hyperalgesia in animal models of cancer and inflammatory muscle pain[J]. Pain, 2003, 103(1-2): 175-186.
- [2] Xiang HB, Yang H, An K, et al. Progress research of the model and its pathological mechanism of bone cancer pain [J]. J Clin Anesthesiol, 2005, 21(5): 520-522. [项红兵, 杨辉, 安珂, 等. 骨癌痛模型和相关疼痛病理机制研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2005, 21(5): 520-522.]
- [3] Brigatte P, Sampaio SC, Gutierrez VP, et al. Walker 256 tumor-bearing rats as a model to study cancer pain [J]. J Pain, 2007, 8(5): 412-421.
- [4] Ma ZL, Xia XP, Zhu W, et al. The mouse model of bone cancer pain and evaluation of pain behavior and bone destruction[J]. Chinese Journal of Pain in Medicine, 2007, 13(5): 288-292. [马正良, 夏小萍, 朱巍, 等. 小鼠骨癌痛模型的建立及痛行为学和骨损害的观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2007, 13(5): 288-292.]
- [5] Xiang HB, Xiao JB, Cai SR, et al. Replication of rat model of tibial cancer pain by using MADB-106 mammary gland cells[J]. 2006, 23(8): 1015-1016. [项红兵, 肖建斌, 蔡世荣, 等. 大鼠乳腺癌细胞移植复制股骨癌痛模型[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(8): 1015-1016.]
- [6] Yan JG, Tong YL, He GN, et al. To establish an animal model of bone cancer pain by using Walker 256 Cell[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine[J]. 2007, 25(6): 1128-1130. [严继贵, 童晔玲, 何国浓, 等. 应用 Walker-256 细胞建立大鼠骨癌痛模型[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(6): 1128-1130.]
- [7] Huang D, Huang XL, Yan XB, et al. Establishment and evaluation of a bone cancer pain model [J]. Journal of Central South University (Medical Science)[J]. 2008, (2): 288-292. [黄东, 黄晓玲, 阎雪彬, 等. C57BL/6 小鼠骨癌痛模型的制备与评价[J]. 中南大学学报(医学版), 2008, (2): 288-292.]
- [8] Luger NM, Mach DB, Sevcik MA, et al. Bone cancer pain: from model to mechanism to therapy [J]. J Pain Symptom Manage, 2005, 29(5 Suppl): S32-S46.
- [9] Zhang RX, Liu B, Wang L, et al. Spinal glial activation in a new rat model of bone cancer pain produced by prostate cancer cell inoculation of the tibia[J]. Pain, 2005, 118(1-2): 125-136.
- [10] Cain DM, Wacnik PW, Turner M, et al. Functional interactions between tumor and peripheral nerve: changes in excitability and morphology of primary afferent fibers in a murine model of cancer pain[J]. J Neurosci, 2001, 21(23): 9367-9376.
- [11] Wacnik PW, Eikmeier LJ, Ruggles TR, et al. Functional interactions between tumor and peripheral nerve: morphology, algogen identification, and behavioral characterization of a new murine model of cancer pain [J]. J Neurosci, 2001, 21(23): 9355-9366.
- [12] Khasabov SG, Hamamoto DT, Harding-Rose C, et al. Tumor-evoked hyperalgesia and sensitization of nociceptive dorsal horn neurons in a murine model of cancer pain[J]. Brain Res, 2007, 1180: 7-19.
- [13] Medhurst S, Walker K, Bowes M, et al. A rat model of bone cancer pain[J]. Pain, 2002, 96(1): 129-140.
- [14] Tan HY, Yu LL, Gao FY, et al. Study on the histopathology in a rat model of bone cancer pain[J]. Oncology Progress, 2005, 3(1): 75-79. [谭煌英, 于莉莉, 高福云, 等. 大鼠骨癌痛模型的建立及组织学研究 [J]. 癌症进展杂志, 2005, 3(1): 75-79.]
- [15] Li XQ, Sun YM, Huang ZX, et al. A rat model of tibia cancer pain produced by walker 256 mammary gland carcinoma cells [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2008, 15(1): 41-45. [李晓青, 孙玉明, 黄章翔, 等. Walker-256 乳腺癌细胞构建大鼠胫骨骨癌痛模型 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2008, 15(1): 41-45.]
- [16] Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, et al. Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain [J]. J Neurosci, 1999, 19(24): 10886-10897.
- [17] Wacnik PW, Kehl LJ, Trempe TM, et al. Tumor implantation in mouse humerus evokes movement-related hyperal-

- gesia exceeding that evoked by intramuscular carrageenan [J]. *Pain*, 2003, 101(1-2): 175-186.
- [18] Kaan TK, Yip PK, Patel S, et al. Systemic blockade of P2X3 and P2X2/3 receptors attenuates bone cancer pain behaviour in rats[J]. *Brain*, 2010, 133(9): 2549-2564.
 - [19] Falk S, Uldall M, and Heegaard AM. The role of purinergic receptors in cancer-induced bone pain [J]. *J Osteoporos*, 2012, 2012: 758181.
 - [20] Chen J, Wang L, Zhang Y, et al. P2Y1 purinoceptor inhibition reduces extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 phosphorylation in spinal cord and dorsal root ganglia: implications for cancer-induced bone pain [J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2012, 44(4): 367-372.
 - [21] Labombarda F, Coronel MF, Villar MJ, et al. Neuropathic pain and temporal expression of preprodynorphin, protein kinase C and N-methyl-D-aspartate receptor subunits after spinal cord injury[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 447(2-3): 115-119.
 - [22] Guo W, Zou S, Guan Y, et al. Tyrosine phosphorylation of the NR2B subunit of the NMDA receptor in the spinal cord during the development and maintenance of inflammatory hyperalgesia[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(14): 6208-6217.
 - [23] Huang XL, Huang D, Yan XB, et al. the expression of NR1 and NOS in the spinal dorsal horn in a bone cancer pain model in mice[J]. *Chinese Journal of Pain Medicine*, 2009, 15(5): 297-300. [黄晓玲, 黄东, 阎学彬, 等. NR1 和 NOS 在骨癌痛小鼠脊髓背角中的表达 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2009, 15(5): 297-300.]
 - [24] Xiaoping G, Xiaofang Z, Yaguo Z, et al. Involvement of the spinal NMDA receptor/PKCgamma signaling pathway in the development of bone cancer pain [J]. *Brain Res*, 2010, 1335: 83-90.
 - [25] Nakamura A, Hasegawa M, Minami K, et al. Differential activation of the mu-opioid receptor by oxycodone and morphine in pain-related brain regions in a bone cancer pain model[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 168(2): 375-388.
 - [26] Zhao WL, Zhao WS, Huang HW, et al. Effect of electroacupuncture on the hypothalamin β -endorphin in rats with bone cancer pain[J]. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion*, 2013, (5): 69-72, 91. [赵文麟, 赵文树, 黄洪伟, 等. 电针对骨癌痛模型大鼠下丘脑 β -内啡肽的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2013, (5): 69-72, 91.]
 - [27] Goss JR, Harley CF, Mata M, et al. Herpes vector-mediated expression of proenkephalin reduces bone cancer pain [J]. *Annals of Neurology*, 2002, 52(5): 662-665.
 - [28] Sun Y, Long RC, Zhao GD. The change of enkephalin in the spinal cord in rats with bone cancer pain[J]. *The Journal of Clinical Anesthesiology*, 2012, 28 (7): 711-713. [孙怡, 龙瑞春, 赵国栋. 骨癌痛大鼠脊髓脑啡肽表达的变化[J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(7): 711-713.]
 - [29] Wang LN, Yao M, Yang JP, et al. Cancer-induced bone pain sequentially activates the ERK/MAPK pathway in different cell types in the rat spinal cord [J]. *Mol Pain*, 2011, 7: 48.
 - [30] Wang XW, Hu S, Mao-Ying QL, et al. Activation of c-jun N-terminal kinase in spinal cord contributes to breast cancer induced bone pain in rats[J]. *Mol Brain*, 2012, 5: 21.
 - [31] Dong H, Tian YK, Xiang HB, et al. The cellular location and significance of p38 α / β isoforms in the lumbar spinal cord of bone cancer pain rats [J]. *National Medicine Journal of China*, 2007, 87(1): 53-57. [董航, 田玉科, 项红兵, 等. 骨癌痛模型大鼠患侧腰段脊髓 p38 α 和 p38 β 的细胞定位及其意义[J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(1): 53-57.]
 - [32] Cao F, Gao F, Xu AJ, et al. Regulation of spinal neuroimmune responses by prolonged morphine treatment in a rat model of cancer induced bone pain [J]. *Brain Res*, 2010, 1326: 162-173.
 - [33] Watkins LR, Milligan ED, and Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain [J]. *Trends Neurosci*, 2001, 24(8): 450-455.
 - [34] Mao-Ying QL, Wang XW, Yang CJ, et al. Robust spinal neuroinflammation mediates mechanical allodynia in Walker 256 induced bone cancer rats [J]. *Mol Brain*, 2012, 5: 16.
 - [35] Zhao QQ, Du QH, Wang SL, et al. Hyperalgesia in rats with tibial cancer pain: formation and possible mechanisms[J]. *Journal of Shandong University (Health Science)*, 2012, (7): 37-40. [赵倩倩, 杜其航, 王守靓, 等. 胫骨癌痛大鼠痛觉敏化的形成及其脊髓机制[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2012, (7): 37-40.]
 - [36] Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, et al. Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain [J]. *J Neurosci*, 1999, 19(24): 10886-10897.
 - [37] Urch CE, Donovan-Rodriguez T, Dickenson AH. Alterations in dorsal horn neurones in a rat model of cancer-induced bone pain[J]. *Pain*, 2003, 106(3): 347-356.
 - [38] Okamoto M, Baba H, Goldstein PA, et al. Functional reorganization of sensory pathways in the rat spinal dorsal horn following peripheral nerve injury [J]. *J Physiol*, 2001, 532(Pt 1): 241-250.
 - [39] Nakatsuka T, Park JS, Kumamoto E, et al. Plastic changes in sensory inputs to rat substantia gelatinosa neurons following peripheral inflammation[J]. *Pain*, 1999, 82(1): 39-47.
 - [40] Kohno T, Moore KA, Baba H, et al. Peripheral nerve injury alters excitatory synaptic transmission in lamina II of the rat dorsal horn[J]. *Journal Physiol*, 2003, 548(1): 131-138.
 - [41] Yanagisawa Y, Furue H, Kawamata T, et al. Bone cancer induces a unique central sensitization through synaptic changes in a wide area of the spinal cord [J]. *Mol Pain*, 2010, 6: 38.
 - [42] Honore P, Luger NM, Sabino MAC, et al. Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord[J]. *Nature Medicine*, 2000, 6(5): 521-528.