

经颅直流电刺激对骨关节炎慢性疼痛模型大鼠的镇痛作用及其机制

叶银霜 徐佳微 王琳 李铁山

(青岛大学附属医院康复二科, 山东 青岛 266003)

[摘要] 目的 探讨经颅直流电刺激(tDCS)对单碘乙酸钠(MIA)诱导的骨关节炎(osteoarthritis, OA)慢性疼痛模型大鼠的镇痛作用及其机制。方法 健康雄性SD大鼠36只,随机分为假手术组、MIA组、tDCS组以及假tDCS组,每组9只。假手术组大鼠在左膝关节腔内注射生理盐水,MIA组、tDCS组以及假tDCS组大鼠在同样部位注射MIA建立OA慢性疼痛模型。在注射MIA后第21天,分别给予tDCS组和假tDCS组大鼠进行为期8d的真/假tDCS治疗。于治疗结束后第1、2、7天对各组大鼠进行疼痛行为学测试;并于治疗结束后第2天取大鼠中脑导水管周围灰质(PAG)组织,采用免疫蛋白印迹法检测脑源性神经营养因子(BDNF)的表达情况。结果 疼痛行为学测试结果显示,tDCS组大鼠的热痛阈潜伏期在治疗结束后各时间点较假tDCS组显著延长($F=11.25\sim 21.48, P<0.01$)。同样,tDCS组大鼠的机械痛撤足阈值在治疗结束后各时间点也较假tDCS组明显增高($F=54.42\sim 186.40, P<0.01$)。免疫蛋白印迹检测结果显示,与假tDCS组比,tDCS组大鼠PAG组织中BDNF蛋白的表达量显著降低($F=24.70, P<0.01$)。结论 tDCS能够有效缓解MIA大鼠诱导的OA慢性疼痛,并且治疗作用可以持续到治疗结束后第7天,其镇痛机制可能与下调MIA大鼠PAG组织中BDNF的表达,降低PAG中神经元兴奋性有关。

[关键词] 骨关节炎;慢性疼痛;经颅直流电刺激;脑源性神经营养因子;疾病模型,动物;治疗结果

[中图分类号] R684.3;R441.1

[文献标志码] A

ANALGESIC EFFECT OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION ON CHRONIC PAIN IN A RAT MODEL OF OSTEOARTHRITIS AND ITS MECHANISM YE Yinsuang, XU Jiawei, WANG Lin, LI Tieshan (Department of Rehabilitation Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the analgesic effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on chronic pain in a rat model of monosodium iodoacetate (MIA)-induced osteoarthritis (OA) and its mechanism. **Methods** Healthy male Sprague-Dawley rats were randomly divided into sham-operation group, MIA group, tDCS group, and sham-tDCS group, with 9 rats in each group. The rats in the sham-operation group were given intra-articular injection of normal saline into the left knee joint, and those in the MIA group, the tDCS group, and the sham-tDCS group were given MIA injection at the same site to establish a model of chronic pain in OA. On day 21 after MIA injection, the rats in the tDCS group and the sham-tDCS group were treated with real or sham tDCS, respectively, for 8 d. The pain behavioral test was performed for the rats in each group on day 1, 2, and 7 after treatment; the periaqueductal gray (PAG) of rats were collected on day 2 after treatment and Western blot was used to measure the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). **Results** The pain behavioral test showed that compared with the sham-tDCS group, the tDCS group had a significantly longer thermal paw withdrawal latency at each time point after treatment ($F=11.25\sim 21.48, P<0.01$) and a significantly higher mechanical paw withdrawal threshold at each time point after treatment ($F=54.42\sim 186.40, P<0.01$). Western blot showed that compared with the sham-tDCS group, the tDCS group had a significant reduction in the protein expression of BDNF in PAG tissue ($F=24.70, P<0.01$). **Conclusion** This study shows that tDCS can effectively alleviate chronic pain in rats with MIA-induced OA, and such therapeutic effect can last till day 7 after treatment; tDCS exerts an analgesic effect possibly by downregulating the expression of BDNF and reducing neuronal excitability in PAG tissue of rats with MIA-induced OA.

[KEY WORDS] Osteoarthritis; Chronic pain; Transcranial direct current stimulation; Brain-derived neurotrophic factor; Disease models, animal; Treatment results

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是临床上常见的慢性关节退变疾病,也是导致慢性疼痛最常见的原因之一^[1]。疼痛会严重影响患者的生活质量,是

OA患者就诊的主要原因^[2]。目前,OA疼痛的治疗手段包括药物和非药物治疗,如运动疗法与非甾体抗炎药物和镇痛药治疗等^[3],但是这些治疗仅可以暂时缓解或减轻患者的疼痛^[4]。OA疼痛的机制十分复杂,研究发现,OA慢性疼痛不仅是由局部关节结构的病变引起,可能还与中枢神经回路的变化

[收稿日期] 2023-01-19; **[修订日期]** 2023-03-18

[基金项目] 山东省自然科学基金面上项目(ZR2018MH031)

[通讯作者] 李铁山, Email: tieshanli@qdu.edu.cn

有关^[5]。经颅直流电刺激(tDCS)是一种中枢调控技术,具有非侵入性、无痛性和相对安全的特点,在临床应用于诸如重度抑郁症等多种疾病的治疗^[6]。tDCS将微弱直流电通过两个电极从颅骨传递到大脑皮质,调节大脑皮质神经元的兴奋性,使神经组织极化^[7],从而发挥治疗慢性疼痛的作用^[8]。研究显示,tDCS治疗膝部OA患者时,能有效缓解患者的慢性疼痛^[9],但其机制尚不清楚。本研究通过分析tDCS对OA慢性疼痛大鼠的疼痛行为及脑源性神经生长因子(BDNF)的影响,进一步探讨tDCS对OA慢性疼痛的治疗效果及其作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物、仪器与试剂

健康雄性SD大鼠36只,体质量(200±20)g,购于济南朋悦实验动物繁育有限公司。所有大鼠适应性饲养1周以后进行实验。热辐射刺激仪(山东益延科技有限公司),Von Frey Hair测试仪(North Coast公司,美国),单碘乙酸钠(MIA,Sigma公司,美国),兔抗大鼠BDNF抗体(Abcam公司,美国),GAPDH(上海泊湾生物科技有限公司),HRP标记的山羊抗兔IgG二抗(北京博奥森生物技术有限公司),凝胶成像分析系统(UVP公司,美国)。

1.2 大鼠的分组和处理

所有大鼠随机分为假手术组、MIA组、tDCS组和假tDCS组,每组9只。假手术组大鼠于左膝膝下韧带处向关节腔内注射60 μL的生理盐水;MIA组、tDCS组和假tDCS组大鼠于左膝膝下韧带处向关节腔内注射60 μL浓度80 g/L的MIA,构建OA慢性疼痛模型^[10]。在标准动物房内常规饲养21 d。在MIA注射后第21天时,将tDCS仪器的阴极用胶带固定于tDCS组大鼠双眼外侧角的中点(眶上区域),阳极固定于两耳之间(大鼠的顶叶皮质),电流输出设为恒定0.5 mA,进行tDCS治疗^[11],每天20 min,连续8 d^[11];假tDCS组大鼠以同样的方法固定阴阳电极,但无电流输出。假手术组和MIA组大鼠不做任何处理,常规饲养。

1.3 疼痛行为学测试

从各组大鼠中随机取出6只,分别于治疗结束后第1、2、7天时进行疼痛行为学测试。①机械痛撤足阈值(PWT)测试:测试前,所有的大鼠均先放置于底部为金属网的有机玻璃罩里适应20 min,采用Von Frey Hair测试仪通过up-down方法来进行评估^[12]。记录最终Von Frey Hair值代入专用公式

评估各组大鼠的PWT值。②热痛阈潜伏期(PWL)测试:测试前,所有大鼠均先放置在未加热的热辐射刺激仪中适应5 min,然后加热热辐射刺激仪使其表面维持在恒定温度(55.0±0.1)℃,大鼠第一次行为反应(包括舔脚、跳跃、快速移走爪子)的时间即为PWL^[13]。

1.4 免疫蛋白印迹检测

从各组大鼠中随机取出3只,于治疗结束后第2天麻醉处死,然后迅速取出中脑导水管周围灰质(PAG)组织,置于RIPA裂解液中冰上裂解30 min,离心取上清液,并置于100℃恒温金属浴中孵育10 min,制备为蛋白样品。采用BCA蛋白测定试剂盒检测蛋白浓度。等量的各组蛋白样品进行电泳、转膜、封闭后,加入BDNF抗体(1:1 000)或GAPDH抗体(1:5 000)于4℃下孵育过夜。第2天,洗膜后加入二抗(1:5 000)于室温下孵育2 h。最后,使用增强化学发光ECL试剂对条带进行显影,采用Image J软件对图像进行分析。

1.5 统计学处理

使用GraphPad Prism 8.0和SPSS 26.0软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组大鼠的疼痛行为学测试结果比较采用重复测量双因素方差分析,免疫蛋白印迹检测结果比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD检验。以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MIA和tDCS对各组大鼠PWL的影响

重复测量双因素方差分析结果显示,时间、时间与分组交互作用对大鼠PWL均无明显影响($P > 0.05$),分组对大鼠PWL有明显影响($F_{\text{组别}} = 42.72$, $P < 0.01$)。组间比较结果显示,在治疗结束后第1、2、7天时,各组大鼠的PWL差异均有显著性($F = 11.25 \sim 21.48$, $P < 0.01$);各时间点两两比较结果显示,MIA组与假手术组、tDCS组与假tDCS组PWL差异均有显著性($P < 0.01$),MIA组与假tDCS组差异无显著性($P > 0.05$)。见表1。

2.2 MIA和tDCS对各组大鼠PWT的影响

重复测量双因素方差分析结果显示,时间、时间与分组交互作用对大鼠的PWT无明显影响($P > 0.05$),分组对大鼠PWT则有明显的影响($F_{\text{组别}} = 330.91$, $P < 0.01$)。组间比较显示,治疗结束后第1、2、7天时,各组大鼠PWT差异均有显著性($F = 54.42 \sim 186.40$, $P < 0.01$);各时间点的两两比较结

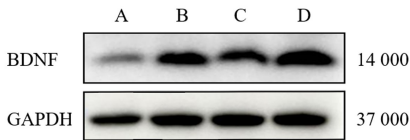
果显示, MIA 组与假手术组、tDCS 组与假 tDCS 组的 PWT 比较差异均有显著性($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 各组大鼠治疗后不同时间点 PWL 和 PWT 比较($n = 6, x \pm s$)

组别	PWL(t/s)			PWT(m/g)		
	第 1 天	第 2 天	第 7 天	第 1 天	第 2 天	第 7 天
假手术组	8.17 ± 1.54	9.13 ± 3.25	7.77 ± 2.60	20.20 ± 0.95	20.58 ± 0.00	19.13 ± 3.56
MIA 组	4.15 ± 0.27	3.92 ± 0.42	3.92 ± 0.47	1.09 ± 0.78	1.09 ± 0.78	3.00 ± 2.61
假 tDCS 组	4.62 ± 0.68	3.73 ± 0.64	3.90 ± 0.30	1.97 ± 1.10	2.22 ± 1.75	1.23 ± 0.91
tDCS 组	6.77 ± 1.02	5.87 ± 0.56	5.62 ± 0.31	7.52 ± 2.70	8.75 ± 3.18	6.49 ± 2.92

2.3 tDCS 对各组大鼠 PAG 组织中 BDNF 蛋白表达水平的影响

免疫蛋白印迹检测结果显示,在 tDCS 治疗结束后第 2 天,假手术组、MIA 组、tDCS 组和假 tDCS 组大鼠 PAG 组织中 BDNF 蛋白相对表达量分别为 0.52 ± 0.12 、 0.95 ± 0.10 、 0.68 ± 0.05 、 1.02 ± 0.03 ,组间比较差异均有统计学意义($F = 24.70, P < 0.01$)。其中,MIA 组与假手术组、tDCS 组与假 tDCS 组的 PAG 组织中 BDNF 蛋白表达量比较差异有显著性($P < 0.01$)。见图 1。



A:假手术组,B:MIA 组,C:tDCS 组,D:假 tDCS 组

图 1 各组大鼠治疗结束后第 2 天 PAG 组织中 BDNF 蛋白表达量比较

3 讨 论

OA 是临床常见的慢性疾病,其引起的疼痛也是导致骨骼肌慢性疼痛的原因之一。tDCS 作为一种非侵入性的、安全的中枢调控技术已应用于多种慢性疼痛的治疗^[8],但是其镇痛机制目前尚未完全阐明。因此进一步探究 tDCS 对 OA 慢性疼痛的治疗作用及其机制,对临床上应用 tDCS 治疗 OA 慢性疼痛具有重要意义。

目前,已有多种动物模型用于研究 OA 慢性疼痛。其中,关节腔内注射 MIA 是目前研究 OA 慢性疼痛最常用动物模型^[14]。研究发现,关节腔内注射高剂量 MIA(4.8 mg)会导致大鼠的后爪支撑力分布不对称和持续性疼痛^[10],这与晚期 OA 患者持续性慢性疼痛的临床表现相似。本研究通过向大鼠膝关节腔内注射高剂量 MIA 建立 OA 慢性疼痛模型,并在 MIA 注射后第 21 天时,使用 tDCS 进行为期 8 d 的治疗,在治疗结束后第 1、2、7 天时对各组大鼠的疼痛行为学进行测试。既往研究表明,PWL 测试主要评估大鼠的热痛阈来反映脊髓的感觉整合能

力^[15];而 PWT 测试主要通过评估大鼠机械痛阈来反映脊髓反射情况,以及更复杂的脊髓上感觉整合能力^[16]。本研究疼痛行为学测试结果显示,与假手术组相比,MIA 组大鼠的 PWL 和 PWT 均明显降低;与假 tDCS 组相比,tDCS 组大鼠的 PWL 以及 PWT 在治疗结束后第 1 天就出现明显升高,并且在治疗结束后第 7 天仍明显升高。这表明,tDCS 可以有效缓解 MIA 大鼠诱导的 OA 慢性疼痛,并且其治疗作用可以持续到治疗结束后第 7 天。

BDNF 是神经营养因子家族中的重要成员,是重要的疼痛调节剂,并在慢性疼痛的发生中起着至关重要的作用^[17]。在坐骨神经结扎模型中,过表达的 BDNF 可以通过酪氨酸激酶 B 受体(TrkB)信号在脊髓中产生持久的神经兴奋性变化,并参与痛觉过敏的产生和维持^[18]。行为药理学和电生理学研究表明,PAG 神经元中 BDNF 可以通过 PAG-RVM 通路在脑干的疼痛下行调节中发挥重要的作用^[19]。PAG 是疼痛下行调节通路的关键部位,在疼痛调节通路中起重要作用。本研究的免疫印迹结果显示,与假手术组相比,MIA 组大鼠 PAG 组织中 BDNF 蛋白表达水平显著升高,提示 PAG 组织中 BDNF 过表达可能是 MIA 诱导的 OA 大鼠慢性疼痛的发生原因之一。

既往研究表明,tDCS 可以通过调节自发神经元的放电,使神经元的兴奋性发生改变,从而缓解疼痛^[20]。而 BDNF 在中枢神经元超兴奋性的启动和维持方面发挥着重要作用^[21-22]。在持续性炎性疼痛大鼠模型中,中缝大核中的 BDNF 表达上调,上调的 BDNF 会使该部位膜上氯化钾共转运蛋白的表达减少,致使细胞内 Cl^- 含量增加, γ -氨基丁酸能神经元的抑制作用减弱,最终导致神经元过度兴奋及疼痛敏化的发生^[23]。有研究显示,tDCS 的作用不仅局限于电极正下方的大脑皮质区域,还可产生更广泛的神经网络调控作用,包括扣带回、丘脑以及 PAG 等区域^[16]。SOUZA 等^[24]研究发现,tDCS 的抗痛觉过敏作用与脑干的疼痛下行抑制通路有关。

此外, SCARABELOT 等^[20]还发现, tDCS 可以调节由口面部慢性疼痛诱导的神经可塑性改变, 减少脑中 BDNF 和 TrkB 的相互作用, 以缓解疼痛。但 PAG 组织中 BDNF 在 tDCS 镇痛中的作用, 目前较少有研究报道。本研究结果显示, 经过连续 8 d 的 tDCS 治疗, tDCS 组与假 tDCS 组比较, 大鼠 PAG 组织中 BDNF 的表达水平显著降低。这表明 tDCS 可能是通过下调 MIA 诱导的 OA 慢性疼痛大鼠的 PAG 组织中 BDNF 表达水平, 降低 PAG 组织中神经元兴奋性, 从而发挥镇痛作用。

综上所述, tDCS 能够有效缓解 MIA 大鼠诱导的 OA 慢性疼痛, 并且治疗作用可以持续到治疗结束后第 7 天。此外, 其镇痛机制可能与下调大鼠的 PAG 组织中 BDNF 表达, 降低 PAG 组织中神经元兴奋性有关系。但是 tDCS 在下调 PAG 组织中 BDNF 表达后是如何降低 PAG 组织中神经元兴奋性来发挥镇痛作用的, 还需要进一步的研究确定。

伦理批准和动物权利声明: 本研究涉及的所有动物实验均已通过青岛大学实验动物福利伦理委员会的审核批准(文件号 NO.20210820-SD6420211114067)。所有实验过程均遵照《实验动物管理条例》的规定进行。

作者声明: 叶银霜、李铁山参与了研究设计; 叶银霜、徐佳微、王琳参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] MILLER R E, MALFAIT A M. Osteoarthritis pain: What are we learning from animal models? [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2017, 31(5):676-687.
- [2] NWOSU L N, MAPP P I, CHAPMAN V, et al. Relationship between structural pathology and pain behaviour in a model of osteoarthritis (OA) [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(11):1910-1917.
- [3] BANNURU R R, OSANI M C, VAYSBROT E E, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(11):1578-1589.
- [4] TAVARES D R B, OKAZAKI J E F, ROCHA A P, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on knee osteoarthritis pain in elderly subjects with defective endogenous pain-inhibitory systems: Protocol for a randomized controlled trial [J]. *JMIR Res Protoc*, 2018, 7(10):e11660.
- [5] POLLONINI L, MIAO H Y, AHN H. Longitudinal effect of transcranial direct current stimulation on knee osteoarthritis patients measured by functional infrared spectroscopy: A pilot study [C]//2020:025004.
- [6] DIMOV L F, FRANCIOSI A C, CAMPOS A C, et al. Top-down effect of direct current stimulation on the nociceptive response of rats [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0153506.
- [7] KENNEY-JUNG D L, BLACKER C J, CAMSARI D D, et al. Transcranial direct current stimulation: Mechanisms and psychiatric applications [J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2019, 28(1):53-60.
- [8] PINTO C B, TEIXEIRA COSTA B, DUARTE D, et al. Transcranial direct current stimulation as a therapeutic tool for chronic pain [J]. *J ECT*, 2018, 34(3):e36-e50.
- [9] AHN H, SUCHTING R, WOODS A J, et al. Bayesian analysis of the effect of transcranial direct current stimulation on experimental pain sensitivity in older adults with knee osteoarthritis: Randomized sham-controlled pilot clinical study [J]. *J Pain Res*, 2018, 11:2071-2082.
- [10] HAVELIN J, IMBERT I, CORMIER J, et al. Central sensitization and neuropathic features of ongoing pain in a rat model of advanced osteoarthritis [J]. *J Pain*, 2016, 17(3):374-382.
- [11] SPEZIA ADACHI L N, QUEVEDO A S, SOUZA A D, et al. Exogenously induced brain activation regulates neuronal activity by top-down modulation: Conceptualized model for electrical brain stimulation [J]. *Exp Brain Res*, 2015, 233(5):1377-1389.
- [12] YANG H, WANG L, CHU X, et al. BoNT/a alleviates neuropathic pain in osteoarthritis by down-regulating the expression of P2X4R in spinal microglia [J]. *Toxicon*, 2022, 206:55-63.
- [13] SANTOS D S, LOPES B C, MEDEIROS L F, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) induces analgesia in rats with neuropathic pain and alcohol abstinence [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(11):2653-2663.
- [14] KUYINU E L, NARAYANAN G, NAIR L S, et al. Animal models of osteoarthritis: Classification, update, and measurement of outcomes [J]. *J Orthop Surg Res*, 2016, 11:19.
- [15] FREGNI F, MACEDO I C, SPEZIA-ADACHI L N, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) prevents chronic stress-induced hyperalgesia in rats [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(2):299-301.
- [16] CIOATO S G, MEDEIROS L F, MARQUES FILHO P R, et al. Long-lasting effect of transcranial direct current stimulation in the reversal of hyperalgesia and cytokine alterations induced by the neuropathic pain model [J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(2):209-217.
- [17] XUE M, SUN Y L, XIA Y Y, et al. Electroacupuncture modulates spinal BDNF/TrkB signaling pathway and ameliorates the sensitization of dorsal horn WDR neurons in spared nerve injury rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18):6524.
- [18] CONSTANDIL L, AGUILERA R, GOICH M, et al. Involvement of spinal cord BDNF in the generation and maintenance of chronic neuropathic pain in rats [J]. *Brain Res Bull*, 2011, 86(5-6):454-459.
- [19] YIN J B, WU H H, DONG Y L, et al. Neurochemical properties of BDNF-containing neurons projecting to rostral ventromedial medulla in the ventrolateral periaqueductal gray [J]. *Front Neural Circuits*, 2014, 8:137.

化、T₂ 信号减低,甚至出现虫噬样骨损害,而患者无明显感染及转移性肿瘤证据时,应考虑脊柱痛风诊断的可能,及时检查患者肾功能及尿酸水平,有条件时行双能 CT 检查,以做到早期诊断、早期干预。手术对神经受累者疗效较好,可解除压迫,降低局部尿酸水平,减轻炎症反应,防止脊柱结构进一步破坏并可明确诊断。此外,合并痛风石的痛风患者无论手术与否均应长期接受规范降尿酸治疗,以维持 sUA 水平长期控制在 300 μmol/L 以下,以利于痛风的管理和控制。

作者声明:王玺雯、王雅灏参与了研究设计;王玺雯、王颜刚、吕文山、王亭、董冰子参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] 鲁齐林,蔡贤华,杨傲飞,等. 脊柱痛风诊治概述[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018,26(9):82-84,88.

[2] TANG C, LIAO Y H, TANG Q, et al. Lumbar canal stenosis caused by gout: A case report[J]. China J Orthop Traumatol, 2018,31(8):779-782.

[3] VERGARA P, O'DONOVAN D G. Minimally invasive excision of lumbar tophaceous gout: Case report[J]. Int J Spine Surg, 2017,11(5):37.

[4] LIU T, LIU H, ZHU T. Thoracic spinal cord compression by extradural tophus: A case report and review of the literature [J]. Spinal Cord Ser Cases, 2015,1:15015.

[5] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020,36(1):1-2.

[6] 张辉,陈泽新,林焱,等. 脊柱痛风的研究进展[J]. 骨科临床与研究杂志, 2018,3(5):305-311.

[7] 孙素丽,郑敏,邢雨薇. 超声在痛风性关节炎检查中的应用[J]. 医学综述, 2017,23(10):2026-2029,2034.

[8] DALBETH N, et al. Gout[J]. Lancet, 2016,388(10055):2039-2052.

[9] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J]. 中华内科杂志, 2017,56(3):235-248.

[10] 苏建玲,李洋. 肌骨超声在风湿性疾病中的应用及研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2018,41(7):665-669.

[11] OGDIE A, TAYLOR W J, WEATHERALL M, et al. Imaging modalities for the classification of gout: Systematic literature review and meta-analysis[J]. Ann Rheum Dis, 2015,74(10):1868-1874.

[12] SLAVIN J, DISTASIO M, DELLARIPA P F, et al. Odontoid cervical gout causing atlantoaxial instability: Case report[J]. J Neurosurg Spine, 2019:1-4.

[13] 中华医学会骨科学分会脊柱外科学组,中华医学会骨科学分会骨科康复学组. 腰椎间盘突出症诊疗指南[J]. 中华骨科杂志, 2020,40(8):477-487.

[14] 李慎江,赵勇,吴化民,等. MRI 在脊柱肿瘤结核鉴别诊断中的价值[J]. 中国矫形外科杂志, 2006,14(24):1903-1905.

[15] 朱小龙,徐卫星,刘杰. 椎间隙感染的诊断与治疗进展[J]. 中国骨伤, 2016,29(9):870-874.

[16] 浦智韬,金中高,陈松平,等. 磁共振成像对腰椎间盘突出术后椎间隙感染的早期诊断评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2017,27(4):853-856.

[17] SAKETKOO L A, ROBERTSON H J, DYER H R, et al. Axial gouty arthropathy[J]. Am J Med Sci, 2009,338(2):140-146.

[18] QASEEM A, HARRIS R P, FORCIEA M A, et al. Management of acute and recurrent gout: A clinical practice guideline from the American college of physicians[J]. Ann Intern Med, 2017,166(1):58-68.

[19] 顾冬梅,蒋恬,江汉荣,等. 益肾蠲痹法治疗痛风漏疹脊柱关节病案例分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017,23(9):1326-1327.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 267 页)

[20] SCARABELLOT V L, OLIVEIRA C D, MEDEIROS L F, et al. Transcranial direct-current stimulation reduces nociceptive behaviour in an orofacial pain model[J]. J Oral Rehabil, 2019,46(1):40-50.

[21] NIJS J, MEEUS M, VERSIJPT J, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: A new therapeutic target? [J]. Expert Opin Ther Targets, 2015,19(4):565-576.

[22] HAO L J, YANG Z Q, GONG P L, et al. Maintenance of postsynaptic neuronal excitability by a positive feedback loop of postsynaptic BDNF expression[J]. Cogn Neurodyn, 2018,12

(4):403-416.

[23] ZHANG Z, WANG X X, WANG W, et al. Brain-derived neurotrophic factor-mediated downregulation of brainstem K⁺-Cl⁻ cotransporter and cell-type-specific GABA impairment for activation of descending pain facilitation[J]. Mol Pharmacol, 2013,84(4):511-520.

[24] SOUZA A, MARTINS D F, MEDEIROS L F, et al. Neurobiological mechanisms of antiallodynic effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) in a mice model of neuropathic pain[J]. Brain Res, 2018,1682:14-23.

(本文编辑 耿波 厉建强)