



• 论 著 •

尿石素 A 通过抑制小胶质细胞激活缓解神经病理性疼痛 *

王梓竹¹ 师琦¹ 黄洋¹ 顾容兆¹ 石小东^{1,2,3 Δ}

(¹徐州医科大学江苏省麻醉学重点实验室, 徐州 221004; ²徐州医科大学江苏省麻醉与镇痛应用技术重点实验室, 徐州 221004; ³国家药品监督管理局麻醉精神药物研究与评价重点实验室, 徐州 221004)

摘 要 目的: 探讨尿石素 A (urolithin A, UA) 对慢性压迫性损伤模型 (chronic constriction injury, CCI) 小鼠痛阈的影响及其可能机制。方法: 选取 C57BL/6J 8 周雄性小鼠 50 只采用随机数字表法分为 3 组 ($n = 10$): 假手术组 (Sham 组)、模型组 (CCI 组) 和给药组 (CCI + UA 组)。检测小鼠的机械刺激缩足反射阈值 (mechanical withdrawal threshold, MWT) 和热缩足反射潜伏期 (thermal withdrawal latency, TWL); 免疫荧光染色法观察脊髓背角 Iba-1 的表达; ELISA 和 Western Blot 法检测脊髓背角 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的表达。结果: 与 Sham 组相比, CCI 组小鼠 MWT 和 TWL 均明显降低。与 CCI 组相比, CCI + UA 组小鼠在造模后第 7 天 MWT 和 TWL 明显上升。与 Sham 组相比, CCI 组小鼠 Iba-1 及 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的表达明显升高。与 CCI 组相比, CCI + UA 组小鼠 Iba-1 和 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的表达升高被抑制。结论: UA 能够有效缓解小鼠慢性神经病理性疼痛, 其机制可能与抑制脊髓小胶质细胞激活及其炎症反应有关。

关键词 尿石素 A; 神经病理性疼痛; 痛觉过敏; Iba-1; 促炎因子

Urolithin A alleviates neuropathic pain by inhibiting microglia activation *

WANG Zizhu¹, SHI Qi¹, HUANG Yang¹, GU Rongzhao¹, SHI Xiaodong^{1,2,3 Δ}

(¹ Jiangsu Provincial Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou 221004, China; ² Jiangsu Provincial Key Laboratory of Anesthesia and Analgesia Applied Technology, Xuzhou 221004, China; ³ NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Narcotic and Psychotropic Drugs, Xuzhou 221004, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of urolithin A (UA) on the pain threshold of the mice with chronic constriction injury (CCI) and its possible mechanism. **Methods:** Fifty male C57BL/6J mice at 8 weeks were randomly selected and divided into 3 groups ($n = 10$): Sham group, CCI group, and CCI + UA group. The mechanical withdrawal threshold (MWT) and thermal withdrawal latency (TWL) were detected. Immunofluorescence staining was applied to observe the expression of Iba-1 in the spinal dorsal horn. The expressions of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in the spinal horn were detected by ELISA and Western Blot. **Results:** Compared with the Sham group, the MWT and TWL in the CCI group were significantly decreased. Compared with the CCI group, the MWT and TWL in CCI + UA group were increased significantly on day 7 after operation. Compared with the Sham group, the expression of Iba-1 and pro-inflammatory factor TNF- α , IL-1 β and IL-6 were significantly increased in CCI group. Compared with the CCI group, the expression of Iba-1 and TNF- α , IL-1 β and IL-6 was inhibited in CCI + UA group. **Conclusion:** UA can relieve neuropathic pain, and its mechanism may be related to the inhibition of the activation of spinal microglia and its inflammatory response.

Keywords urolithin A; neuropathic pain; hyperalgesia; iba-1; proinflammatory factor

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81571066, 82072312); 江苏省大学生创新创业训练计划 (202010313030Z); 基础医学国家级实验教学示范中心 (徐州医科大学) 资助项目

Δ 通信作者 石小东 xiaodongs01@163.com



神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是由躯体感觉系统损伤或疾病导致的一种慢性疼痛, 主要表现为痛觉过敏、痛觉异常、持续或间歇的自发性疼痛和非疼痛的异常感觉^[1]。病情反复发作, 经久不愈, 常伴有抑郁、焦虑等情绪问题, 不仅严重影响病人的睡眠、人际交往和日常生活, 而且对社会造成了极大的经济负担^[2]。NP 具有众多复杂的潜在分子机制, 难以实施标准化的治疗^[3]。目前常用的治疗药物有抗抑郁类药物、抗惊厥药、阿片类镇痛药、局部麻醉药以及非甾体抗炎药等, 其多通过阻止神经信号传递而发挥短暂效应, 且伴有恶心、嗜睡、头晕, 及阿片类药物治疗后产生的镇痛耐受性和成瘾性等不良反应^[4,5]。因此, NP 的治疗在世界范围内仍是一个棘手的问题, 进一步探究 NP 潜在的分子机制及新的治疗靶点具有重要意义。

近年来的研究数据表明, 许多中枢神经系统疾病的病理过程不仅有神经元细胞参与, 非神经元细胞如单核细胞、巨噬细胞、T 细胞和胶质细胞等也发挥着重要作用^[6]。其中, 中枢神经胶质细胞中的小胶质细胞活化被证实与 NP 的发生、发展有着密切的联系, 这可能成为当前关于 NP 治疗研究的一个重要突破点^[7]。外周神经损伤后小胶质细胞胞体肿胀、突起回缩, 随即大量增殖, 释放大量细胞促炎因子并介导脊髓背角中疼痛的传递^[8]。研究证实, 抑制小胶质细胞的活化可有效缓解 NP^[9]。

鞣花丹宁 (ellagitannins, ETs) 是一种酚类化合物, 可以从石榴、黑莓、浆果、坚果等食物中摄取。ETs 庞大的化学结构不易扩散, 因而难以被胃部吸收, 经肠道微生物分解为鞣花酸、没食子酸、尿石素 A (uro lithin A, UA) 等相关化合物^[10]。UA 具有抗氧化、抗炎、抗衰老和抗肿瘤等多种生物活性^[11], 且多项研究证实 UA 可显著抑制 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-16 等促炎性细胞因子的释放^[12]。然而, 目前关于 UA 是否能够通过抑制细胞促炎因子的释放从而缓解 NP 尚不清楚。因此, 本研究采用慢性压迫性损伤模型 (chronic constriction injury, CCI) 小鼠作为研究对象, 通过腹腔注射 UA 探究其对 NP 的影响及其可能的作用机制。

方 法

1. 实验动物

雄性 SPF 级健康 C57BL/6J 小鼠, 8 周龄, 体重 19~21 g, 由徐州医科大学实验动物中心提供。所有动物饲养和实验操作程序符合动物实验伦理委

员会相关规定, 并通过徐州医科大学动物伦理委员会审查 (伦理审查号: 201909A010)。

2. 实验药物及试剂

UA 购自上海一基实业有限公司; Iba-1 和相应二抗购自美国的 Abcam 公司, TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的 ELISA 检测试剂盒均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

3. CCI 小鼠的制备

腹腔注射 1% 戊巴比妥 (3 mg/kg) 麻醉小鼠, 右侧大腿备皮, 术区消毒铺巾, 平行于股骨下方 3~4 mm 处做一个长 1 cm 左右的皮肤切口, 钝性分离肌层, 暴露坐骨神经, 游离坐骨神经干大约 10 mm, 将 3 根浸泡于生理盐水的 4-0 丝线从坐骨神经下方穿过, 结扎三道, 每个结间隔约 1 mm。结的松紧度以可以看到肌肉短暂的抽搐、线不会在坐骨神经上滑动为宜, 后逐层缝合肌肉、皮肤。Sham 组小鼠仅分离暴露坐骨神经但不进行结扎, 其余操作相同。CCI 模型小鼠造模成功后可见小鼠手术侧活动时出现跛行, 休息时足不接触地面, 足内收, 外翻, 震颤等。Sham 组小鼠术后未见异常活动、运动障碍等表现。所有小鼠均在手术 3 天后开始给药。

4. 实验动物分组

选取 C57BL/6J 8 周雄性小鼠 50 只, 采用随机数字表法分为 3 组。假手术组 (Sham 组, 10 只) 小鼠在手术后第 4 天开始隔天腹腔注射 10%DMSO 溶剂至第 14 天; 模型组 (CCI 组, 10 只) 小鼠在手术后第 4 天开始隔天腹腔注射 10%DMSO 溶剂至第 14 天; CCI + UA 组 (CCI + 50、75 和 100 mg/kg UA 组, 每个浓度各 10 只) 小鼠在手术后第 4 天开始隔天腹腔注射 UA 至第 14 天。手术前、后第 3、5、7、14 天使用 Von Frey 测痛仪和热测痛仪测定小鼠机械刺激缩足反射阈值 (mechanical withdrawal threshold, MWT) 及热缩足反射潜伏期 (thermal withdrawal latency, TWL), 第 14 天行为学检测时间在 UA 腹腔注射 4 h 后。采用免疫荧光方法检测小鼠脊髓背角 Iba-1 的含量, 采用 ELISA 检测小鼠脊髓背角 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 表达。

5. 机械痛阈的测定

测定 MWT 来反映小鼠的机械痛阈。本实验使用的 Von Frey 细丝包括: 0.02、0.07、0.16、0.4、0.6、1.0、1.4 和 2.0 g。将小鼠放置到 10 cm×10 cm×15 cm 的有机玻璃盒中, 每次实验前适应约 0.5 h。小心将 Von Frey 细丝置于小鼠脚底并使其弯曲, 保持弯曲 3~4 s, 且同一只小鼠的同一侧脚掌的相邻 2 次刺

激之间需间隔 10 min。初次刺激时使用克度为 0.16 的 Von Frey 细丝。按照 up-down 方法进行测试, 测试从 1.0 g 刺激强度开始当小鼠脚掌出现敏锐的抬脚反应, 则为阳性反应, 在 Von Frey 表中记作 X。反之, 则为阴性反应, 记作 O。从出现阴、阳性反应变化开始, 共进行 6 次试验。试验结束后, 用 50% Von Frey 反应阈值公式计算出小鼠的缩足阈值。MWT 于实验之前、实验第 3、5、7、14 天分别进行测试。

6. 热痛阈的测定

测定 TWL 来反映小鼠的热痛阈。将小鼠放在 6 mm 厚有机玻璃板上, 用 PL-200 型全自动热痛刺激仪(成都泰盟科技有限公司)光源焦距通过有机玻璃板照射动物后肢足底掌心, 电子秒表记录从照射开始至引起撤足反应的时间为热痛觉观测指标, 读数精确到 0.01 s。取每只小鼠 5 次测量结果的均值为统计数据, 测量间隔时间至少 5 min。事先调节光照强度, 使平均时间约 10 s, 上限为 20 s, 避免造成组织损伤。TWL 于实验之前、实验第 3、5、7、14 天分别进行测试。

7. 免疫荧光染色

腹腔注射 1% 戊巴比妥 (3 mg/kg) 将小鼠麻醉后, 经心脏灌注生理盐水冲去血液, 再用 4℃ 的 4% 多聚甲醛溶液灌注固定。取其 L₄₋₅ 腰椎脊髓, 在 4% 的多聚甲醛中继续后固定 1~3 h。将所有样品在 30% 蔗糖溶液中脱水 2 天。冷冻在 -20℃ 的 OCT 中, 用冰冻切片 (Leica CM1900) 将组织切成 25 μm 的薄片, 先用 PBS 洗涤, 然后置于含 10% 驴血清的 0.3% Triton X-100 溶液中常温固定 1 h, 再孵育小胶质细胞特异性标记物 Iba-1 抗体 4℃ 过夜, 洗涤后常温避光孵育 FITC 偶联的 IgG, 用荧光显微镜和 CCD 扫描相机 (Olympus) 拍照。

8. ELISA 检测

小鼠深麻醉 (腹腔注射 1% 戊巴比妥钠 40 mg/kg) 后, 在冰上迅速取出脊髓腰膨大段 (L₄₋₅), 按组织净重 (g): 稀释液体积 (ml) = 1:9 的比例加入预冷的生理盐水进行匀浆, 4℃ 下 3500 r/min 离心 10 min, 提取上清液并在 -80℃ 保存。按试剂盒说明书检测蛋白并绘制标准曲线, 计算出脊髓 TNF-α、IL-1β 及 IL-6 浓度。

9. Western Blot 检测

将小鼠深麻醉 (腹腔注射 1% 戊巴比妥钠 40 mg/kg), 在冰上迅速取出脊髓腰膨大段 (L₄₋₅), 加入 RIPA 裂解液和蛋白酶抑制剂的混合液 (体积比 500:1) 进行匀浆, 4℃ 下 12,000 r/min 离心 20 min, 取

上清进行蛋白定量后溶解于蛋白上样缓冲液。组织全蛋白经 SDS-PAGE 分离后以半干转法转至 PVDF 膜上, 用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 在室温下封闭 2 h, 加入 TNF-α、IL-1β、IL-6 或 GAPDH 的一抗在 4℃ 孵育过夜, 经过 TBST 洗膜后, 加入偶联 HRP 的二抗于室温下孵育 45 min, 用 TBST 洗膜。最后, 通过 ECL 检测系统获得蛋白条带, 使用图像分析系统进行数据分析。

10. 统计学分析

采用 SPSS 16.0 软件包进行统计分析, 痛阈值分析采用重复测量的方差分析, 灰度值比较采用单因素方差分析, 组间比较方差齐性时采用 LSD 法, 计量数据均以均数 ± 标准误 ($\bar{x} \pm SEM$) 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. UA 对 CCI 小鼠热痛阈和机械痛阈的影响

为了去除耐受性差异较大的个体, 排除不可控干扰因素, 在造模前对所有小鼠进行 MWT 测定, 选择基础痛阈无统计学差异的小鼠进行分组及后续实验 (痛阈检测和 UA 注射时间点见图 1A)。与 Sham 组小鼠相比, 手术后第 3 天, 造模小鼠 MWT 和 TWL 均显著降低 ($P < 0.05$), 并且一直持续到第 14 天, 提示 CCI 小鼠造模成功 (见图 1)。与 CCI 组小鼠相比, CCI + UA 组小鼠能够明显提高 CCI 小鼠的痛阈, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。腹腔注射 75 mg/kg 和 100 mg/kg UA 缓解疼痛的效果均显著强于腹腔注射 50 mg/kg UA, 而腹腔注射 75 mg/kg UA 与 100 mg/kg UA 对于疼痛的缓解无显著性差异, 因而后续研究选取 CCI + 75 mg/kg UA 组。以上结果表明 UA 能减轻 CCI 小鼠的热痛觉过敏 (见图 1B) 和机械痛觉过敏 (见图 1C)。

2. UA 对 CCI 小鼠脊髓背角 Iba-1 表达的影响

免疫荧光结果显示, 在手术后第 7 天, Sham 组小鼠脊髓背角 Iba-1 表达较少, CCI 组小鼠脊髓背角 Iba-1 表达明显增多 ($P < 0.05$), 提示 CCI 组小鼠脊髓背角小胶质细胞明显增多, 给予腹腔 75 mg/kg UA 注射后, CCI 小鼠脊髓背角 Iba-1 表达增多被明显逆转 ($P < 0.05$, 见图 2), 提示 UA 可以抑制 CCI 小鼠脊髓背角小胶质细胞的激活。

3. UA 对 CCI 小鼠脊髓背角 TNF-α、IL-1β 及 IL-6 蛋白表达的影响

ELISA 结果显示, 在手术后第 7 天, 与 Sham 组相比, CCI 组小鼠脊髓背角 TNF-α、IL-1β 及 IL-6

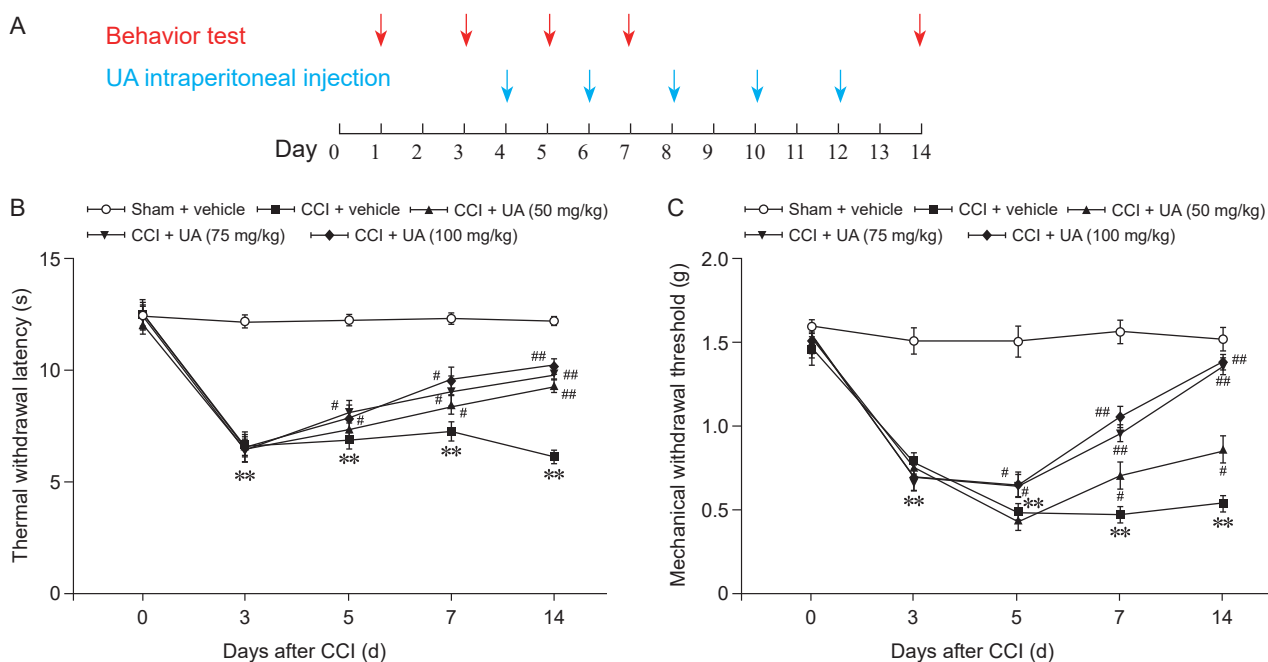


图 1 UA 对 CCI 小鼠热痛阈和机械痛阈的影响

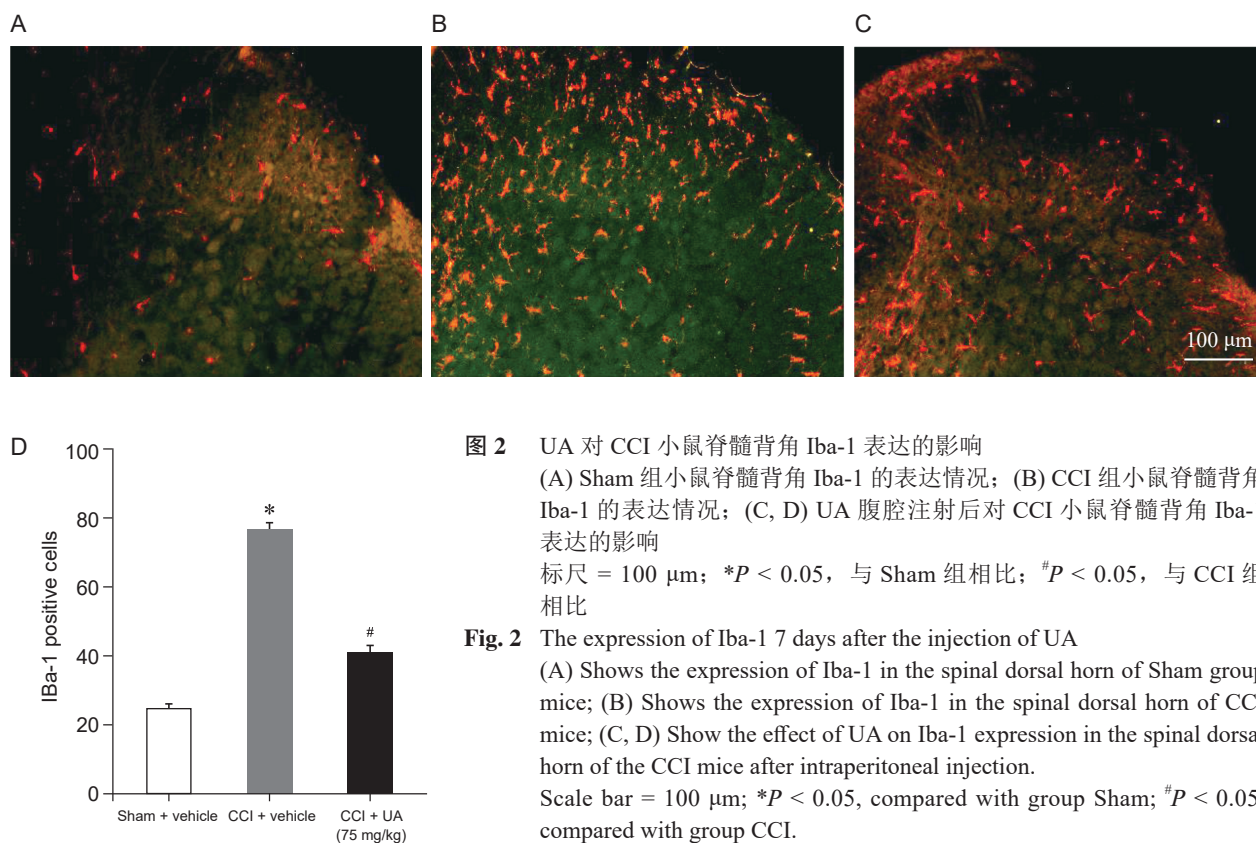
(A) 痛阈检测和 UA 注射流程图; (B) UA 腹腔注射后对 CCI 小鼠 TWL 的影响; (C) UA 腹腔注射后对 CCI 小鼠 MWT 的影响

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与 Sham 组相比; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, 与 CCI 组相比

Fig. 1 Effects of UA on the TWL and MWT in mice with CCI

(A) Flow chart of pain threshold detection and UA injection; (B) Effects of UA on the TWL of CCI mice after intraperitoneal injection; (C) Effects of UA on the MWT of CCI mice after intraperitoneal injection.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with group Sham; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, compared with group CCI.



表达显著升高 ($P < 0.05$), 与 CCI 组相比, 腹腔注射 75 mg/kg UA 后, CCI 小鼠脊髓 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的表达增多被明显逆转 ($P < 0.05$, 见图 3A-C)。上述结果表明, UA 可以抑制 CCI 小鼠脊髓背角 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的表达。Western Blot 结果显示, 在手术后第 7 天, 与 Sham 组相比, CCI 组小鼠脊髓背

角 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 表达显著升高 ($P < 0.05$), 与 CCI 组相比, 腹腔注射 75 mg/kg UA 后, CCI 小鼠脊髓 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的表达增多被明显逆转 ($P < 0.05$, 见图 3D-G), 与 ELISA 检测结果一致。综上表明, UA 可以抑制 CCI 小鼠脊髓背角 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的表达。

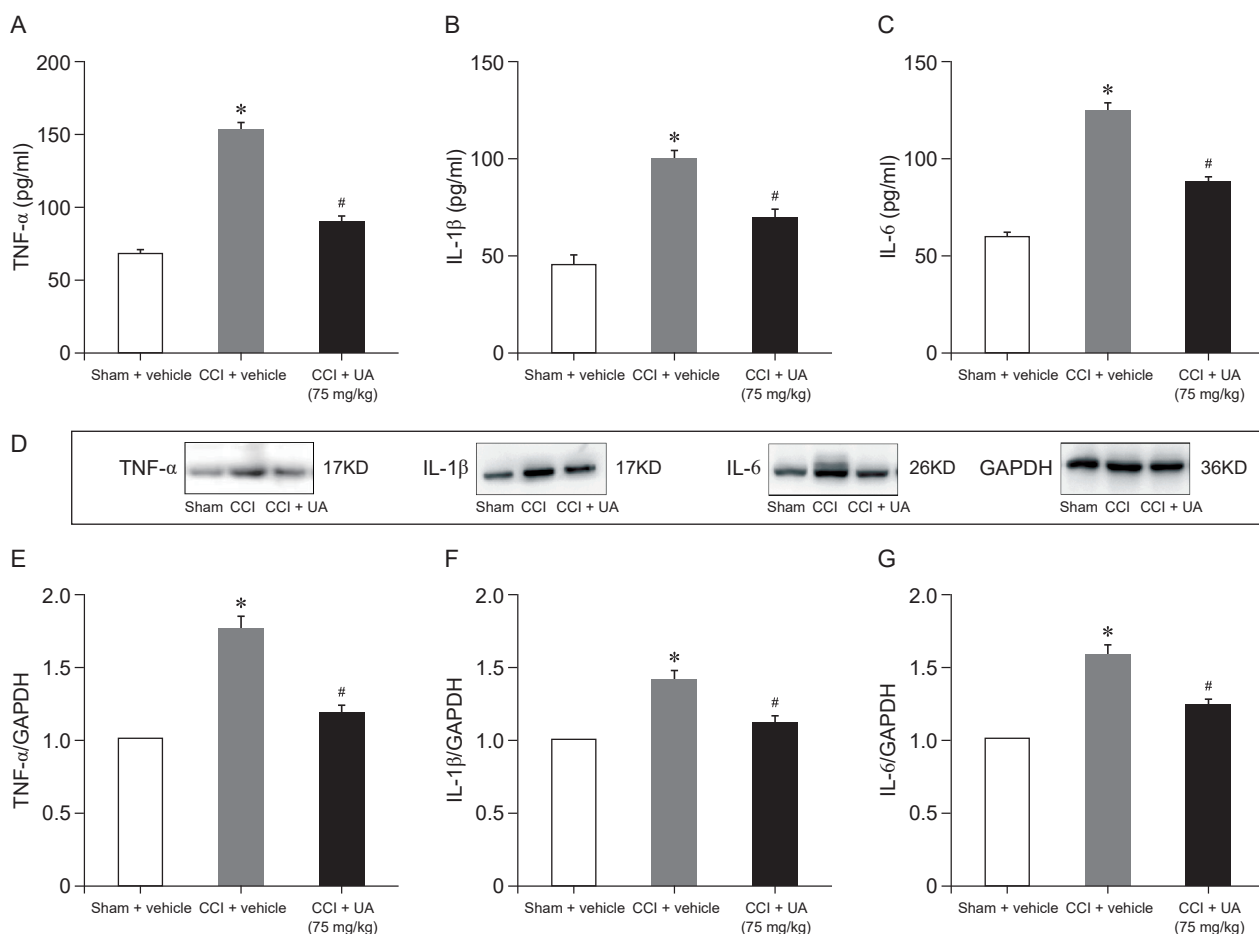


图 3 UA 对 CCI 小鼠脊髓背角促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 表达的影响 (A) ELISA 检测 UA 腹腔注射对 CCI 小鼠脊髓背角 TNF- α 表达的影响; (B) ELISA 检测 UA 腹腔注射对 CCI 小鼠脊髓背角 IL-1 β 表达的影响; (C) ELISA 检测 UA 腹腔注射对 CCI 小鼠脊髓背角 IL-6 表达的影响; (D) Western Blot 检测 UA 腹腔注射对 CCI 小鼠脊髓背角 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 表达的影响; (E) Western Blot 检测 UA 腹腔注射对 CCI 小鼠脊髓背角 TNF- α 表达结果的半定量分析; (F) Western Blot 检测 UA 腹腔注射对 CCI 小鼠脊髓背角 IL-1 β 表达结果的半定量分析; (G) Western Blot 检测 UA 腹腔注射对 CCI 小鼠脊髓背角 IL-6 表达结果的半定量分析 * $P < 0.05$, 与 Sham 组相比; # $P < 0.05$, 与 CCI 组相比

Fig. 3 The expression of proinflammatory factor TNF- α , IL-1 β , IL-6 in the spinal dorsal horn after operation on day 7 (A) Shows the effect of UA intraperitoneal injection on the expression of TNF- α in spinal dorsal horn of CCI mice detected by ELISA; (B) Shows the effect of UA intraperitoneal injection on the expression of IL-1 β in spinal dorsal horn of CCI mice detected by ELISA; (C) Shows the effect of UA intraperitoneal injection on the expression of IL-6 in spinal dorsal horn of CCI mice detected by ELISA; (D) Shows the expression of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in spinal dorsal horn of CCI mice after UA intraperitoneal injection by Western Blot analysis; (E) Shows the semi-quantitative analysis of the Western Blot result of TNF- α expression in spinal dorsal horn of CCI mice after UA intraperitoneal injection; (F) Shows the semi-quantitative analysis of the Western Blot result of the IL-1 β expression in spinal dorsal horn of CCI mice after UA intraperitoneal injection; (G) Shows the semi-quantitative analysis of the Western Blot result of IL-6 expression in spinal dorsal horn of CCI mice after UA intraperitoneal injection.

* $P < 0.05$, compared with group Sham; # $P < 0.05$, compared with group CCI.



讨 论

据世界卫生组织估计, 每3人中就有1人遭受急性或慢性疼痛, 在普通人群中, NP的发生率为6.9%~10%^[13]。65%的创伤性神经疾病病人均患有疼痛, 其中50%的病人被诊断为神经病理性疼痛^[5,14]。通过抑制小胶质细胞活化缓解NP是不同于经典理论的新方向^[15]。本研究结果显示, UA能够有效缓解CCI小鼠的热痛觉过敏和机械痛觉过敏, 且UA抑制了CCI小鼠脊髓背角小胶质细胞的活化及细胞促炎因子的释放。

有研究表明, 青年会出现更严重的NP, 而且临床上70%的疼痛病人为女性, 但为了实验中避免发情期对雌性产生的影响, 大多数临床前研究都是在雄性啮齿动物中进行的。此外, 有数据表明, CCI诱导的两性小胶质细胞增生和Iba-1的表达无明显差异^[15]。因此, 本研究选择以成年雄性CCI小鼠为模型展开相关研究。UA是一种鞣花单宁类的肠道菌群代谢物, 于2005年被发现并正式命名。在右旋糖酐硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导的大鼠急性结肠炎模型中, 首次报道了UA的抗炎作用, 即降低了炎症标志物环氧化酶2的mRNA和蛋白水平。进一步研究表明, 经UA治疗后, 在三硝基苯磺酸诱导和DSS诱导的急性和慢性结肠炎小鼠模型中, 血浆中细胞促炎因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的表达均持续下降^[12]。Jing等^[16]的研究数据显示, UA可降低高脂饮食喂养的肥胖小鼠肝脏和顺铂诱导的肾毒性损伤小鼠肾脏中IL-1 β 的含量。在神经元组织中, UA治疗降低了AD模型鼠APP/PS1小鼠大脑中IL-1 β 、IL-6和TNF α 的水平^[17]。最近研究发现, 小鼠炎症性自身免疫性脑脊髓炎经UA治疗后, 其白质组织的炎性细胞浸润减少^[18]。上述研究充分证明了UA在抗炎方面的巨大潜力。本研究的ELISA和Western Blot结果显示, NP存在时, 细胞促炎因子TNF- α 、IL-1 β 及IL-6表达显著升高, UA有效抑制了CCI小鼠脊髓背角TNF- α 、IL-1 β 及IL-6的表达增多, 与既往报道中的结果一致。本研究表明UA能够缓解CCI小鼠痛觉过敏, 其机制可能与炎症反应有关。同时, UA跨物种最一致的功效是改善线粒体健康^[19], UA在NP模型中表现出的镇痛作用是否也与线粒体自噬有关是我们下一阶段的研究方向。

小胶质细胞是中枢神经系统的第一反应细胞和主要驻留免疫细胞。大量研究表明, 小胶质细胞会在NP早期被激活。Iba-1是在小胶质细胞中特异

性表达的钙结合蛋白, 能够标记小胶质细胞静息和活化状态下的形态和分布, 被广泛用作小胶质细胞特异性标记物^[20]。在本实验中, NP存在时, Iba-1表达增多, 表明小胶质细胞数量增多, 而腹腔注射UA后, Iba-1表达减少, 小胶质细胞数量减少, 提示腹腔注射UA抑制了CCI小鼠脊髓背角小胶质细胞的激活。

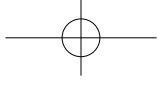
综上所述, 在本实验条件下UA能够有效缓解NP, 其作用机制可能与抑制脊髓背角小胶质细胞激活及其炎症反应有关, 这为阐明UA调控NP的发展过程提供了实验依据, 并为临床治疗NP提供了新的思路。

NP是目前较为普遍的公共卫生问题, 探讨NP的治疗方法及其机制具有重要的意义。本研究结果表明UA可通过抑制小胶质细胞激活及其炎症反应来缓解NP, 但本实验仅检验了UA对于CCI小鼠诱发痛的影响, 在后期需要考察UA对于CCI小鼠自发痛的影响。此外, UA在小胶质细胞上的作用靶点也仍需进一步深入研究。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 259-301.
- [2] Kerstman E, Ahn S, Battu S, *et al.* Neuropathic pain[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 110:175-187.
- [3] Tsuda M, Inoue K, Salter MW. Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in "small" glia[J]. *Trends Neurosci*, 2005, 28(2):101.
- [4] Ho KY, Siau C. Chronic pain management: therapy, drugs and needles[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2009, 38:929-930.
- [5] Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, *et al.* Neuro-modulation for chronic pain[J]. *The Lancet*, 2021, 397(10289): 2111-2124.
- [6] Tsuda M. Microglia in the spinal cord and neuropathic pain[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(1): 17-26.
- [7] Inoue K, Tsuda M. Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(3): 138-152.
- [8] McMahon SB, Cafferty WB, Marchand F. Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators[J]. *Exp Neurol*, 2005, 192(2):444-462.
- [9] Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy?[J]. *Pain*, 2013, 154(Suppl 1): S10-S28.



- [10] Cisneros-Zevallos L, Bang WY, Delgadillo-Puga C. El-lagic acid and urolithins A and B differentially regulate fat accumulation and inflammation in 3T3-L1 adipocytes without affecting adipogenesis and insulin sensitivity[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6):2086.
- [11] D'amico D, Andreux PA, Valdes P, *et al*. Impact of the natural compound urolithin A on health, disease, and aging[J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(7): 687-699.
- [12] Franceschi C, Garagnani P, Parini P, *et al*. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(10): 576-590.
- [13] 杜涛, 袁文茜, 曹伯旭, 等. 慢性神经病理性疼痛 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(7):481-485.
- [14] 姜保春, 高永静, 等. 趋化因子及其受体: 神经病理性疼痛的潜在治疗靶点 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(11):805-813.
- [15] Chen G, Zhang YQ, Qadri YJ, *et al*. Microglia in pain: detrimental and protective roles in pathogenesis and resolution of pain[J]. *Neuron*, 2018, 100(6):1292-1311.
- [16] Jing T, Liao J, Shen K, *et al*. Protective effect of urolithin A on cisplatin-induced nephrotoxicity in mice via modulation of inflammation and oxidative stress[J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 129:108-114.
- [17] Fang EF, Hou Y, Palikaras K, *et al*. Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease [J]. *Nature Neuroscience*, 2019, 22(3):401-412.
- [18] Shen PX, Li X, Deng SY, *et al*. Urolithin A ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by targeting aryl hydrocarbon receptor[J]. *EBioMedicine*, 2021, 64:103227.
- [19] Andreux PA, Blanco-Bose W, Ryu D, *et al*. The mitophagy activator urolithin A is safe and induces a molecular signature of improved mitochondrial and cellular health in humans[J]. *Nat Metab*, 2019, 1(6):595-603.
- [20] Ahmed Z, Shaw G, Sharma VP, *et al*. Actin-binding proteins coronin-1a and IBA-1 are effective microglial markers for immunohistochemistry[J]. *J Histochem Cytochem*, 2007, 55(7):687-700.

• 消 息 •

《中国疼痛医学杂志》入选《世界期刊影响力指数(WJCI)报告》

2021年8月中国科协正式发布《世界期刊影响力指数(WJCI)报告(2020科技版)》(以下简称《WJCI报告》),《中国疼痛医学杂志》荣幸入选。《WJCI报告》是由中国科学技术信息研究所、《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司、清华大学图书馆、万方数据有限公司、中国高校科技期刊研究会联合研制的期刊评价报告。WJCI报告最终经严格评议,收录全球科技期刊14287种,共279个学科类目,采用“世界期刊影响力指数”(WJCI指数)对期刊质量、信息量、办刊历史及其对基础研究、应用研究等学术活动的影响力进行全面评价,得到国内外专家学者的普遍认可。入选《WJCI报告》的期刊均被认为是具有地区代表性和学科代表性的优秀期刊。《WJCI报告》共收录中国科技期刊1426种,专家审议后普遍认为这些期刊均达到了国际优秀期刊的水平。

《中国疼痛医学杂志》佳绩的取得,凝结着编委团队和审稿专家的支持与帮助,作者和读者的信任与厚爱、编辑人员的辛勤付出!未来将再接再厉,提升学术引领能力,努力打造世界一流、代表疼痛医学学术水平的知名期刊,成为我国学术“走出去”的重要平台。为打造有质量、有特色的精品期刊而不断努力!