

• 论 著 •

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00949

## 坐骨神经结扎大鼠脊髓组织 Toll 样受体 4 及下游细胞因子表达的变化

孙玉明<sup>△</sup>, 吴飞翔<sup>△</sup>, 缪雪蓉, 吕欣, 徐学武, 杨立群, 吴镜湘, 俞卫锋\*

第二军医大学东方肝胆外科医院麻醉科, 上海 200438

**[摘要]** 目的: 观察大鼠坐骨神经结扎(CCI)后脊髓背角 Toll 样受体 4(TLR4)及脊髓内 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  表达的变化, 探讨神经病理性疼痛可能的治疗靶点。方法: 结扎大鼠右侧坐骨神经, 术后 1、3、7、10、14 d 观察大鼠热痛阈及机械性痛阈的变化, 采用实时定量 RT-PCR、免疫荧光及 Western 印迹观察 L<sub>4</sub>~L<sub>6</sub> 段脊髓组织 TLR4 基因及蛋白表达的变化, ELISA 法测量脊髓组织 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  表达的变化; 以假手术组大鼠作为对照。结果: 坐骨神经结扎后, 大鼠右足热痛阈及机械性痛阈明显降低, 脊髓背角 TLR4 基因及蛋白表达明显增加, 明显高于假手术组 ( $P < 0.05$ ); 脊髓组织 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的含量也明显升高, 明显高于假手术组 ( $P < 0.05$ )。结论: 坐骨神经结扎可能通过诱导 TLR4 表达, 促进下游细胞因子释放, 导致痛阈降低; TLR4 有望成为治疗神经病理性疼痛的新靶点。

**[关键词]** Toll 样受体 4; 神经病理性疼痛; 坐骨神经结扎; 白细胞介素 1 $\beta$ ; 肿瘤坏死因子  $\alpha$

**[中图分类号]** R 741 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)08-0949-05

### Changes of Toll-like receptor 4 and its downstream cytokines in spinal cord of rat model of neuropathic pain

SUN Yu-ming<sup>△</sup>, WU Fei-xiang<sup>△</sup>, MIAO Xue-rong, LÜ Xin, XU Xue-wu, YANG Li-qun, WU Jing-xiang, YU Wei-feng\*

Department of Anesthesiology, Eastern Hepatobiliary Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

**[ABSTRACT]** **Objective:** To investigate the changes of toll-like receptor 4 expression and its downstream cytokines TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  in the spinal cord in rat chronic constriction injury (CCI) models, and to discuss the potential target for treatment of neuropathic pain. **Methods:** Neuropathic pain was produced by CCI of right sciatic nerve as described previously. On the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day after surgery, the expression of TLR4 mRNA and protein in L<sub>4</sub>-L<sub>6</sub> was assessed by RT-PCR and Western blotting, respectively; the distribution of TLR4 in the spinal cord was detected by immunofluorescence. The levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  in the spinal cord were detected by ELISA. Thermal and mechanical nociceptive thresholds were assessed with paw withdrawal latency to radiant heat and von Frey filaments. Rats receive sham operation served as controls. **Results:** The mechanical allodynia and thermal hyperalgesia were induced in animals after CCI. The paw withdrawal latency (PWL) and paw withdrawal threshold (PWT) of right paw were decreased after CCI ( $P < 0.05$ ), and the expression of TLR4 mRNA and protein was significantly increased ( $P < 0.05$ ); the levels of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in SF were also significantly increased after CCI compared with that in the sham control ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** CCI-induced toll-like receptor 4 activation may increase the expression of cytokines and subsequently decrease pain threshold, indicating that TLR4 might be a potential target for the treatment of neuropathic pain.

**[KEY WORDS]** Toll-like receptor 4; neuropathic pain; chronic constriction injury; interleukin-1 $\beta$ ; tumor necrosis factor- $\alpha$

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(8): 949-953]

神经病理性疼痛(neuropathic pain)是由外伤、炎症或其他疾病等引起神经损伤或病变所致的慢性疼痛,其病理生理学特点是痛觉的反应性增高,主要表现为痛觉过敏(hyperalgesia)和超敏反应(allodynia)。由于此类疼痛发生机制不明,因此难以治疗,目前常用的强效麻醉性镇痛药很难奏效。

Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 是 Toll 家族之一,是细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)胞内信号转导的重要通路<sup>[1]</sup>,是 LPS 靶细胞膜上的跨膜受体和自然免疫系统主要的病原模式识别受体。TLR4 启动的胞内信号转导最终激活核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B),从而诱导细胞释放炎症细胞因子如

**[收稿日期]** 2008-01-20 **[接受日期]** 2008-06-10

**[作者简介]** 孙玉明, 硕士, 主治医师. E-mail: sunyuming2008@gmail.com; 吴飞翔, 博士生. E-mail: feixiangwu@yahoo.com.cn

<sup>△</sup>共同第一作者(Co-first authors).

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-25070783, E-mail: ywf808@sohu.com

TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6等,导致炎症反应的发生。而不少研究<sup>[2-3]</sup>证实炎症细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6在疼痛的发生、发展中起重要作用,正是这些细胞因子的级联反应导致了痛觉过敏或异常疼痛的发生。Tanga等<sup>[4]</sup>发现人三叉神经的伤害感受器存在 TLR4 的表达,提示 TLR4 在感染所致的疼痛中可能发挥重要作用,但其在神经病理性疼痛中的作用仍不清楚。因此,本研究通过观察坐骨神经结扎(chronic constriction injury,CCI)模型大鼠脊髓背角 TLR4 表达及脊髓内 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的变化,以探讨 TLR4 细胞因子通路在神经病理性疼痛中的可能作用。

## 1 材料和方法

1.1 主要材料及试剂 TLR4 多克隆抗体为 Santa Cruz 公司产品,大鼠 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  ELISA 试剂盒为上海晶美生物工程有限公司产品。BME410C 光热刺激仪及 BME-403 von Frey 纤维为中国医学科学院生物医学工程研究所产品。

1.2 动物来源及分组 健康成年雄性 SD 大鼠,体质量 200~250 g,购自第二军医大学实验动物中心。40 只大鼠随机分为 2 组:假手术组( $n=20$ )和坐骨神经结扎组(CCI 组, $n=20$ )。实验前禁食 12 h,自由饮水,将 CCI 组大鼠以戊巴比妥(40 ml/kg)腹腔注射麻醉后,采用 Bennett 等<sup>[5]</sup>的模型行坐骨神经结扎术:分离右侧坐骨神经,用 4-0 丝线在坐骨神经的中段间隔 2 mm 结扎 4 条线,仅留下缢痕而不阻断神经血供,然后分层缝合皮肤,待动物清醒后归笼饲养观察。假手术组仅暴露坐骨神经而不结扎。

1.3 热痛阈测定 依照 Hargreaves 等<sup>[6]</sup>的方法,以大鼠在辐射热照射下出现缩爪反射的潜伏时间(paw withdrawal latency,PWL)作为热痛阈,分别于 CCI 前 1 d 及术后 1、3、7、10、14 d 测定各组大鼠双足热痛阈。测定值精确到 0.1 s,所有动物照射内侧第 1 足趾的着力点,每个时点测定 3 次,每次间隔 5 min,取平均值为热痛阈。单次照射时间不超过 20 s,以免损伤照射部位。所有测定由一名不知情的实验人员在相同时间点和相同实验条件下完成。

1.4 机械性痛阈的测定 将大鼠置于升高的金属网上,盖以透明的有机玻璃罩。先让大鼠适应环境 15 min,待大鼠的梳理和探究活动基本消失后,用一系列标准化的 von Frey 纤维垂直刺激大鼠后肢足底中部,使之稍成“S”形,持续 6~8 s,观察是否出现缩足反应。大鼠在刺激时间内或在移开 von Frey 纤维时立即出现快速的缩足反应,记为阳性反应,而身体活动所引起的缩足反应不记作阳性反应。以

“up-and-down”的方法,测量缩足反应阈值(paw withdrawal threshold,PWT)。

1.5 实时定量 PCR 测定 TLR4 基因的表达 取 L<sub>4</sub>~L<sub>6</sub>段脊髓组织抽提与纯化总 RNA,在紫外分光光度计上测定纯度与浓度,逆转录合成第一条链 cDNA,以 5'-TCA TCC AGG AAG GCT TCC AC-3',5'-GGC GAT ACA ATT CGA CCT GC-3'为引物,实施实时定量 PCR,按预变性、PCR 反应、熔解曲线分析 3 个步骤进行,反应结束后,确认扩增曲线和熔解曲线,进行结果分析。

1.6 免疫荧光测定 TLR4 蛋白的表达 实验动物分别于结扎神经后 1、3、7、10、14 d 取大鼠用戊巴比妥分批麻醉下剖胸,心脏插管灌流固定,先用约 200 ml 生理盐水冲洗至流出液澄清,再用 200 ml 的 4% 多聚甲醛灌流固定,然后取 L<sub>4</sub>~L<sub>6</sub>段脊髓组织置于 4% 多聚甲醛液中固定 24 h,20% 蔗糖脱水,3  $\mu$ m 连续冰冻切片,行 TLR4 多克隆抗体免疫荧光染色,观察脊髓组织病理学改变。

1.7 Western 印迹测定 TLR4 蛋白的表达 取 L<sub>4</sub>~L<sub>6</sub>段脊髓组织,匀浆后考马斯亮蓝测定总蛋白,变性后经 10% 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,电转移至聚乙烯二氟膜上,滤膜封闭后,分别加入 1:1 000 稀释的抗 TLR4 多克隆抗体过夜,后加入过氧化物酶标记的二抗。用凝胶成像分析系统分析结果,计算条带的积分光密度值(ID),ID 值为平均光密度值( $D$ ) $\times$ 面积。

1.8 ELISA 法测定脊髓组织 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的变化 取 L<sub>4</sub>~L<sub>6</sub>段脊髓组织,匀浆后行总蛋白测定,采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法检测,将抗大鼠 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  单抗包被于酶标板上,标准品和样品中的大鼠 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  与单抗结合,加入生物素化的抗大鼠 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ ,形成免疫复合物连接在板上,辣根过氧化物酶标记的 Streptavidin 与生物素结合,加入酶底物 OPD,出现黄色,加终止液硫酸,颜色变深,在 492 nm 处测  $D$  值,大鼠 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  浓度与  $D$  值成正比,可通过绘制标准曲线求出标本中大鼠脊髓组织中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平。

1.9 统计学处理 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,用 SAS 8.2 统计软件进行分析,数据比较均采用近似  $F$  检验(SNK- $q$ ), $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 大鼠痛阈的变化 坐骨神经结扎后 1、3、7、10、14 d,右足 PWL 值降低,明显低于假手术组( $P < 0.05$ ,图 1A);右足 PWT 值也降低,明显低于

假手术组 ( $P < 0.05$ , 图 1B)。结果提示, 结扎大鼠出现热诱发的痛觉过敏及机械性的痛觉超敏反应。

图 1 坐骨神经结扎后大鼠热痛阈(A)、机械性痛阈(B)的变化

Fig 1 Thermal hyperalgesia(A) and mechanical allodynia(B) in CCI rats

\*  $P < 0.05$  vs Sham group;  $n = 20, \bar{x} \pm s$

2.2 大鼠脊髓组织 TLR4 表达的变化 实时荧光定量 PCR 结果(图 2)表明: 大鼠坐骨神经结扎后 1 d, TLR4 mRNA 的表达明显增高 ( $P < 0.05$ ), 3 d 时表达至峰值, 是假手术组的 3 倍以上。免疫荧光结果(图 3)显示: 坐骨神经结扎后脊髓组织切片有不同程度分布的 TLR4 阳性细胞, 主要分布于星形胶质细胞, 呈条索状。Western 印迹结果(图 4)证实 CCI 组 TLR4 蛋白高表达 ( $0.69 \pm 0.11$ ), 明显高于假手术组 ( $0.38 \pm 0.05$ ), 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。以上结果说明, 坐骨神经结扎大鼠痛阈的变化可能与 TLR4 的高表达有关。

图 2 实时定量 PCR 测定脊髓 TLR4 mRNA 的表达  
Fig 2 Real-time quantitative RT-PCR analyses of TLR4 mRNA expression in spinal cord

\*  $P < 0.05$  vs sham group;  $n = 20, \bar{x} \pm s$

图 3 免疫荧光测定脊髓组织 TLR4 蛋白的表达

Fig 3 Immunofluorescence showed TLR4 in spinal cord of rats

A: CCI group; B: Sham group. Original magnification:  $\times 200$

图 4 Western 印迹检测脊髓组织 TLR4 蛋白的表达

Fig 4 Levels of TLR4 in spinal cord as determined by Western blotting

2.3 坐骨神经结扎后大鼠脊髓 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  表达的变化 ELISA 结果(图 5)显示: 假手术组脊髓组织中 TNF- $\alpha$  有少量表达, 坐骨神经结扎后表达明显增加, 有统计学差异 ( $P < 0.05$ ); IL-1 $\beta$  于坐骨神经结扎后 1 d 开始表达, 在整个观察期内都持续高表达, 明显高于假手术组 ( $P < 0.05$ )。

图 5 大鼠脊髓组织 IL-1 $\beta$ (A)、TNF- $\alpha$ (B) 表达的变化  
Fig 5 Changes of IL-1 $\beta$ (A) and TNF- $\alpha$ (B) in spinal cord of CCI rats

\*  $P < 0.05$  vs sham group;  $n = 20, \bar{x} \pm s$

### 3 讨论

神经病理性疼痛是由于伤害性刺激的持续传入导致细胞内酶级联反应,引起主要的膜受体和通道的磷酸化,最终导致脊髓内伤害性神经元的兴奋性增强<sup>[7]</sup>。TLR4 是 I 型膜受体,可识别病原微生物进化中保守分子,如脂多糖、肽聚糖、酵母多糖以及病原微生物的核酸等,激活免疫反应<sup>[8]</sup>。啮齿类动物的中枢神经系统中可见 TLR4 的表达<sup>[9]</sup>,其在小胶质细胞中大量表达<sup>[10]</sup>。TLR4 具有细胞外亮氨酸重复区域和细胞内信号区域,胞外信号通过 CD14 激活 TLR4,而活化的 TLR4 胞内与接头蛋白 MyD88 的 TLR4 受体域结合,通过 MyD88 死域 (death domain) 再与 IL-1 受体相关激酶 (IL-1 receptor associated kinase, IRAK) 结合<sup>[11]</sup>,导致 IRAK 的自身磷酸化,从而激活肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF- $\alpha$  receptor associated factor 6, TRAF-6),而后通过激活 IKK 使 I $\kappa$ B 家族  $\alpha$ 、 $\beta$  激酶活化<sup>[12]</sup>,导致 I $\kappa$ B 家族的广泛磷酸化而降解,使 NF- $\kappa$ B 转位到胞核,其活性二聚体启动细胞因子 (如 IL-1、IL-6、IL-8、IL-12 等) 和辅助刺激分子 CD80 和 CD86 基因的转录、翻译,最终导致炎症因子释放。实时荧光定量 PCR 分析脊髓内的小胶质细胞显示,在脊髓 L<sub>5</sub> 神经切除后 TLR4 mRNA 的表达升高<sup>[1]</sup>。Tanga 等<sup>[13]</sup> 研究发现,神经病变小鼠小胶质细胞 TLR4 可能诱导痛觉过敏的发生。本研究发现,大鼠坐骨神经结扎后,大鼠出现热诱发的痛觉过敏和机械性的痛觉超敏反应,且脊髓 TLR4 mRNA 及蛋白的表达均明显升高,鉴于 TLR4 在免疫反应中的重要作用,推测坐骨神经结扎后的 TLR4 表达的上调可能与外周神经损伤后脊髓内细胞的损害有关,最终诱发病理性疼痛的发生。

TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-10 和 IL-18 是 TLR4 信号通路下游的炎症因子,由 NF- $\kappa$ B 活化后转位到核内,启动相关基因的转录、翻译及蛋白的分泌。不少研究<sup>[2-3,14]</sup> 证实细胞因子在神经病理性疼痛的调控中具有重要作用。TNF- $\alpha$  可通过环加氧酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 途径诱导 PGE<sub>2</sub> 合成,并通过 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 的级联反应激活环加氧酶,加速 PGE<sub>2</sub> 生成。TNF- $\alpha$  还可引发缓激肽、P 物质、儿茶酚胺释放,从而诱导痛觉敏化。IL-1 $\beta$  也可上调 P 物质及神经生长因子的表达,敏化脊髓后角神经元,诱发痛觉过敏<sup>[15]</sup>。而且 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  都可介导 COX-2 和一氧化氮合酶 2 (nitric oxide synthase-2, NOS-2) 的表达,后两者分别通过炎性介质和一氧化氮介导痛

觉过敏<sup>[16-17]</sup>,鞘内注射 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  阻断剂可减轻痛觉过敏的发生<sup>[18]</sup>。本研究结果也发现,坐骨神经结扎后大鼠脊髓 IL-1 $\beta$ 、IL-6 表达增加,明显高于假手术组。这表明神经损伤后细胞因子大量表达,可能通过级联反应放大疼痛信号,从而诱发痛觉过敏的发生。鉴于 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  位于 TLR4 信号的下游,因此,推测 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  分泌的增加可能是由于 TLR4 高表达所致。结果提示坐骨神经结扎导致 TLR4 高表达,促进下游细胞因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等的释放,诱导大鼠痛觉的变化。理论上讲,上游信号通路中任何环节的阻断,都将导致炎症因子的基因表达、蛋白分泌的减少,TLR4 作为跨膜受体蛋白,是信号转导至细胞内的必经环节,是启动炎症反应的“门户”<sup>[19]</sup>,若阻断 TLR4 表达,理论上可以阻断或减少信号的细胞内转导,减少 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等细胞因子的分泌,从而缓解疼痛。因此,TLR4 有望成为治疗神经病理性疼痛的一个新的良好靶位。

总之,本研究通过观察坐骨神经结扎大鼠脊髓组织 TLR4 及 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  表达的变化,发现神经病理性疼痛产生的同时,TLR4 表达上调,IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  分泌增加,提示 TLR4 细胞因子信号通路在神经病理性疼痛中发挥重要作用,TLR4 有望成为治疗神经病理性疼痛的新靶点。

(志谢 本研究得到第二军医大学东方肝胆外科医院麻醉科葛彦虎、何炎医生的支持和帮助,在此一并表示感谢!)

### [参考文献]

- [1] Tohno M, Shimazu T, Aso H, Kawai Y, Saito T, Kitazawa H. Molecular cloning and functional characterization of porcine MyD88 essential for TLR signaling [J]. *Cell Mol Immunol*, 2007, 4: 369-376.
- [2] Narita M, Shimamura M, Imai S, Kubota C, Yajima Y, Takagi T, et al. Role of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha-dependent expression of cyclooxygenase-2 mRNA in thermal hyperalgesia induced by chronic inflammation in mice [J]. *Neuroscience*, 2008, 152: 477-486.
- [3] Kawasaki Y, Zhang L, Cheng J K, Ji R R. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord [J]. *J Neurosci*, 2008, 28: 5189-5194.
- [4] Tanga F Y, Raghavendra V, DeLeo J A. Quantitative real-time RT-PCR assessment of spinal microglial and astrocytic activation markers in a rat model of neuropathic pain [J]. *Neurochem Int*, 2004, 45: 397-407.
- [5] Bennett G J, Xie Y K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man [J].

- Pain,1988,33:87-107.
- [6] Hargreaves K,Dubner R,Brown F,Flores C,Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia[J]. Pain,1988,32:77-88.
- [7] Ji R R,Suter M R. p38 MAPK, microglial signaling, and neuropathic pain[J]. Mol Pain,2007,3:33.
- [8] Freudenberg M A,Tchaptchet S,Keck S,Fejer G,Huber M, Schütze N, et al. Lipopolysaccharide sensing an important factor in the innate immune response to Gram-negative bacterial infections: benefits and hazards of LPS hypersensitivity[J]. Immunobiology,2008,213(3-4):193-203.
- [9] Zhou H,Lapointe B M,Clark S R,Zbytniuk L,Kubes P. A requirement for microglial TLR4 in leukocyte recruitment into brain in response to lipopolysaccharide[J]. J Immunol,2006,177:8103-8110.
- [10] Blanco A M,Guerri C. Ethanol intake enhances inflammatory mediators in brain: role of glial cells and TLR4/IL-1RI receptors[J]. Front Biosci,2007,12:2616-2630.
- [11] Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity[J]. Nat Immunol,2001,2:675-680.
- [12] Takeuchi O, Akira S. Toll-like receptors: their physiological role and signal transduction system[J]. Int Immunopharmacol,2001,1:625-635.
- [13] Tanga F Y,Nutile-McMenemy N,DeLeo J A. The CNS role of Toll-like receptor 4 in innate neuroimmunity and painful neuropathy[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2005,102:5856-5861.
- [14] Zhang R X,Liu B,Li A,Wang L,Ren K,Qiao J T, et al. Interleukin 1beta facilitates bone cancer pain in rats by enhancing NMDA receptor NR-1 subunit phosphorylation[J]. Neuroscience,2008,154:1533-1538.
- [15] Leslie M. Inflaming chronic pain[J]. Sci Aging Knowledge Environ,2005,2005:nf28.
- [16] Wolf G,Yirmiya R,Goshen I,Iverfeldt K,Holmlund L,Takeda K, et al. Impairment of interleukin-1 (IL-1) signaling reduces basal pain sensitivity in mice: genetic, pharmacological and developmental aspects[J]. Pain,2003,104:471-480.
- [17] Bianchi M, Martucci C, Ferrario P, Franchi S, Sacerdote P. Increased tumor necrosis factor-alpha and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs[J]. Anesth Analg,2007,104:949-954.
- [18] Milligan E D, Twining C, Chacur M, Biedenkapp J, O'Connor K, Poole S, et al. Spinal glia and proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain in rats[J]. J Neurosci,2003,23:1026-1040.
- [19] 张进祥,王 慧,徐建波,蒋春舫,吴河水. Toll 样受体 4 在急性肺损伤中的作用[J]. 中华急诊医学杂志,2006,15:692-695.

[本文编辑] 贾泽军

## • 书 讯 •

**《危重病急救医学》和《前列腺癌家庭防治手册》已出版**

《危重病急救医学》由杨兴易、霍正禄和陈学云主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-81060-730-8,16开,定价46.00元。

本书是第二军医大学附属长海医院、长征医院急诊医学、危重病急救医学专业的13位教授和10多位主治医师、讲师、5位护士长以及200多位其他医护人员从事本专业20多年工作经验的总结。内容包括急诊医学和危重病急救医学的概念、运行体制、专业范畴及需要掌握的诊疗技术等,其中专业范畴内的20多个病种是上海市卫生局急诊、ICU质控中心目前规定的急诊科和ICU收治的病种,也是国内外本专业学术界比较公认的专业范畴。

本书可作为医学本科生教材,也可供研究生和临床医护人员学习参考。

《前列腺癌家庭防治手册》由叶定伟主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-81060-804-6,32开,定价20.00元。

本书作者是国内前列腺癌临床诊治领域的知名权威专家,长期工作在泌尿男性生殖系统肿瘤临床第一线,尤其擅长前列腺癌、膀胱癌和肾癌的早期诊断、根治性手术和综合治疗。作者结合多年的专科临床经验撰写了本书,内容涵盖了前列腺癌的发生原因、预防保健、诊断和治疗等方面的知识,较全面地反映了国内外前列腺癌研究的新进展,对患者最关注的问题进行了深入浅出的解答,并辅以术中彩图示之,形象直观。

本书适合所有前列腺癌患者及家属阅读使用。

以上两书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大新华书店均有销售。

通讯地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>