

背根神经节神经元痛觉异常相关信号通路的研究进展

陈苹华, 唐占英, 刘丹, 袁薇娜, 胡志俊

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

摘 要 背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)作为感觉传导通路的一级神经元,在感觉传递途径中起着重要作用。感觉异常如痛觉过敏和热觉过敏,尤其是神经病理性疼痛在 DRG 上表现为信号传导通路的异常,包括受体、离子通道和放电异常。DRG 作为机体内、外环境与脊髓联结的纽带,了解其相关信号通路就显得很有必要。本文从化学信号通路、膜离子通道信号通路 2 大方面对近年来有关 DRG 神经元痛觉异常相关信号通路的研究进展进行了综述。

关键词 神经节;脊;神经元;痛觉;信号传导;综述

背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元作为感觉传入通路的第一级神经元,其神经末梢接受躯体和内脏的伤害性及非伤害性刺激,并通过感受末梢膜结构中的特殊物质实现跨膜信号传导,将不同能量形式的刺激传入中枢系统。正常情况下,每一个 DRG 神经元均可组成 1 个独立的感觉通路。DRG 具有特异的识别蛋白(受体)包括 I、II、III 型受体,以对如辣椒素、树胶脂毒素、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、中性白细胞趋化因子等释放的化学信号产生反应。神经肽类物质存在于 DRG 中,控制着感觉和疼痛的发生^[1]。且 DRG 神经元也存在着和其他可兴奋细胞同样类型的膜离子通道,如 Na⁺ 通道、K⁺ 通道、Ca²⁺ 通道等。笔者从化学信号通路、膜离子通道信号通路 2 大方面对近年来有关 DRG 神经元痛觉异常相关信号通路的研究进展综述如下。

1 化学信号通路

1.1 瞬时受体电位家族信号通路 瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道激活时主要引起 Ca²⁺ 内流,包括 6 个亚家族,其中常见的为瞬时受体电位香草酸亚型 1(transient receptor potential vanilloid, TRPV1)和 TRPV4 通路。TRPV1 能同时感受伤害性热刺激和化学刺激,又称热敏感蛋白,是镇痛药物的重要靶标。TRPV4 是一种多觉型感受器,能够传导伤害性的机械刺激,主要在神经性和炎性疼痛中发挥痛敏作用。电生理研究^[2]发现,Na⁺/Ca²⁺ 转运体

通过调控线粒体离子瞬态,介导 Ca²⁺ 依赖性的 TRPV1 通道,进而影响疼痛信号通路。L₅ 脊神经结扎(spinal nerve ligation, SNL)大鼠模型中,大鼠在整个实验过程中均表现痛觉过敏现象,检测 L₄ ~ L₆ DRG 中 TRPV1 表达与磷酸化水平发现,大鼠神经痛的发生、维持与 DRG 中 TRPV1 的活化有关;神经痛早期,TRPV1 的活化与损伤 DRG 的 TRPV1 磷酸化水平升高有关;神经痛维持阶段,TRPV1 的活化与邻近未损伤节段 DRG 的 TRPV1 表达增强有关^[3]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶抑制剂及 N-乙酰半胱氨酸可降低 DRG 神经元中 TRPV1 和 TRPM2 通道依赖的 Ca²⁺ 流量,蛋白酶 C(protein kinase C, PKC)系统通过辣椒素诱发的氧化应激调控 TRPV1 和 TRPM2 通道,由此可认为 NADPH-PKC 信号通路可能通过 TRPV1 和 TRPM2 通道调控 Ca²⁺ 流量^[4]。给 DRG 长期慢性在体压迫(chronic compression of DRG, CCD)模型大鼠鞘内注射 TRPV4siRNA,调节细胞内 Ca²⁺ 浓度,可显著减弱大鼠的行为性痛觉过敏反应和 DRG 中核转录因子-κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)的活性及 NO 含量^[5]。而经 TRPV4 催化剂预处理的 CCD 大鼠模型,体内 NF-κB 抑制剂的抑制作用减弱^[6]。这些研究说明 TRPV4-NO 信号通路可能通过调节细胞内 Ca²⁺ 浓度及 NF-κB 活性,参与 CCD 诱发的神经性痛觉过敏及热觉过敏反应。

1.2 丝裂原激活蛋白激酶家族信号通路 细胞内丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号通路感受细胞外刺激信号,激发细胞内生物代谢和生物化学的适应性反应,导致细胞功能

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81574041);上海市博士学科点建设科研项目(B201502)

通讯作者:胡志俊 E-mail:hzjz1062@163.com

改变的过程是由多个蛋白激酶递次完成的。MAPK 家族由 3 种蛋白激酶亚家族组成,即细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated protein kinases, ERKs)、c-jun 氨基末端激酶(c-jun N-terminal kinases, JNKs)和 p38s。在神经痛大鼠模型 DRG 中可检测到 ERK1、ERK2、JNK1 和 p-p38 的表达,组胺受体 4 兴奋剂可抑制 DRG 中 MAPK 的磷酸化、pERK2 的表达,但对 pJNK1 和 p-p38 的表达没有影响^[7]。

1.2.1 p38MAPK 信号通路 p38MAPK 信号通路被激活后,磷酸化的 p38MAPK 诱导促炎性细胞因子白介素-6、白介素-1 β 及肿瘤坏死因子- α 等的合成。通过这些促炎性因子的协同作用,神经元的兴奋性增加,导致疼痛维持及痛觉敏化。CCD 大鼠模型鞘内注射 TRPV4 或 p38 受体激动剂,大鼠的机械痛过敏表现增强,同时 DRG 小神经元中 TRPV4 或 p38 的表达增加;而注射相应的拮抗剂则出现抑制作用,提示 TRPV4-p38-MAPK 信号通路介导神经性疼痛^[8]。足底切口痛大鼠模型 DRG 中 p-p38MAPK 的水平明显升高,p-p38MAPK 抑制剂可明显减少大鼠的痛觉过敏及自发痛行为,说明 p38MAPK 信号通路在痛觉敏化中起着重要作用^[9]。

1.2.2 ERK5/环磷腺苷效应元件结合蛋白信号通路 ERK5 参与炎性疼痛与神经病理性疼痛的信号转导。慢性压迫性损伤(chronic constriction injury, CCI)模型大鼠同侧 DRG 中 p-ERK5 标记的神经元数量明显增加,鞘内注射 ERK5 反义寡核苷酸可有效抑制 DRG 中 ERK5 的表达,p-环磷腺苷效应元件结合蛋白表达上调,机械与热痛觉过敏也明显缓解^[10]。

1.2.3 p38/单核细胞趋化蛋白-1 信号通路 福尔马林炎性痛模型大鼠 DRG 中 p-p38 和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)蛋白表达显著升高,而臭氧能抑制模型大鼠 DRG 中 p-p38 和 MCP-1 蛋白的表达,说明臭氧可能是通过抑制 p38/MCP-1 信号通路从而起到减轻炎性痛的作用^[11]。

1.3 细胞因子和神经营养生长因子家族通路

1.3.1 基质细胞衍生因子-1/C-X-C 趋化因子受体 4 信号通路 基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor1, SDF-1)是一种有趋化活性的细胞因子,属于 CXC 类趋化因子。左后足切口术后大鼠脊髓、DRG 及切口局部皮肤中 SDF-1 和其受体 C-X-

C 趋化因子受体 4(C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)的表达显著增加,而鞘内注射 CXCR4 阻断剂后大鼠机械刺激疼痛阈值升高、热缩足潜伏期延长,且累计疼痛评分降低,提示阻断 CXCR4 可减轻切口痛模型大鼠的痛觉敏化程度^[12]。

1.3.2 磷脂酰肌醇 3 激酶/丝/苏氨酸激酶信号通路

磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)为生长因子受体超家族信号转导过程中的重要成员,丝/苏氨酸激酶(serine threonine kinase, Akt)通路位于 PI3K 的下游,主要负责由 PI3K 始动的生物信息的传导。抗肿瘤药奥沙利铂可增加 L4、L5DRG 中环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和 Akt2 的表达,诱发神经病理性痛,而选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布可阻断 PI3K/Akt2 信号通路,减轻神经病理性痛^[13]。此外,PI3K 也可通过 μ 阿片受体及 PI3K/Akt 在 cAMP 介导的炎性痛中起到关键作用^[14]。

1.3.3 转化生长因子- β 1/转化生长因子- β 受体信号通路 转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)通过 TGF- β 受体介导的信号通路,可持续缓解神经性疼痛。张晓宇等^[15-16]研究发现 TGF- β 1 可引起慢性胰腺炎模型大鼠胰腺特异性 DRG 神经元细胞膜去极化并进一步诱发动作电位,提高神经元兴奋性,可诱发正常大鼠产生腹部痛觉过敏,而 TGF- β 受体拮抗剂则可明显缓解慢性胰腺炎模型大鼠的痛觉过敏,认为 TGF- β 1 对初级感觉神经元有快速兴奋作用,TGF β 1/TGF β 受体信号通路参与介导了痛觉敏化过程。TGF- β 1 还上调初级感觉神经元中 TRPV1 水平,参与骨癌痛的发生^[17]。

1.4 环磷酸鸟苷-蛋白激酶 G 和环磷酸腺苷-蛋白激酶 A 信号通路 环磷酸鸟苷-蛋白激酶 G(cyclic guanosine monophosphate-protein kinase G, cGMP-PKG)和环磷酸腺苷-蛋白激酶 A(cyclic adenosine monophosphate-protein kinase A, cAMP-PKA)信号通路作为细胞内第二信使,广泛参与了伤害性信息的调控和痛觉过敏的形成。CCD 大鼠模型和 DRG 急性离体分离(acute dissociation of DRG, ADD)大鼠模型的 DRG 中 cGMP 浓度均增高、I 型 PKGmRNA 和 PKG 蛋白质表达上调,注射 cGMP-PKG 抑制剂后痛觉过敏及细胞兴奋性显著减弱,这表明长期慢性在体压迫和急性离体分离可激活 DRG 内的 cGMP-PKG 信号通路,而损伤 DRG 的超兴奋性和痛觉过敏的维持则

需要 cGMP - PKG 信号通路处于持续的激活状态^[18]。胫骨髓腔接种肿瘤细胞造成的骨癌模型大鼠 DRG 中 cAMP 的浓度显著升高, PKA 活性明显增强^[19-20], 鞘内注射 PKA 抑制剂后, 骨癌诱发的热痛和机械痛过敏反应显著延迟或抑制, 提示 cAMP - PKA 信号通路介导大鼠骨癌痛的产生和维持^[19]。长期压迫 DRG 神经元和急性分离 DRG 神经元均可激活蛋白酶激活受体 2 和 cAMP - PKA 信号通路, cAMP - PKA 信号通路介导神经元的过度兴奋和痛觉过敏的维持。李敏等^[21]建立虚寒大鼠模型, 发现热性中药可通过上调虚寒大鼠 DRG 中 TRPV1 的表达, 并对 cAMP - PKA 信号通路产生影响, 而发挥温热效应。

1.5 5-HT_{2A} - 连接蛋白 43 信号通路 5-HT₂ 受体位于正常大鼠 DRG 中, 包括 2A、2B、2C3 种亚型。在福尔马林炎性痛大鼠模型的 DRG 中, 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2B} 表达增加, 5-HT_{2C} 表达减少, 注射 5-HT₂ 受体兴奋剂可增强模型大鼠的痛觉过敏反应, 说明 5-HT₂ 受体参与疼痛的发生, 而注射 5-HT₂ 受体相应亚型的拮抗剂, 可减弱痛觉过敏反应, 甚至出现痛觉迟钝^[22]。镜像痛过敏动物模型中, 单独预先鞘内注射 5-HT_{2A} 受体拮抗剂酮色林或缝隙连接阻断剂均可显著抑制模型动物的自发痛和镜像机械痛过敏反应, 同时注射 2 种药物则出现强协同抑制作用, 表明 5-HT_{2A} - 连接蛋白 43 信号通路参与了疼痛发生、发展和维持的调控^[23]。在完全弗氏佐剂注射造成的炎性痛模型大鼠的炎症部位注射酮色林可抑制痛觉过敏, 抑制脊髓背角神经肽 Y 表达, 但不改变 DRG 中神经肽 Y 的表达, 因此, 外周 5-HT_{2A} 受体有望成为治疗慢性炎性疼痛的药物靶点^[24]。

2 膜离子通道信号通路

2.1 Cav3.2 - 钙调素依赖性蛋白激酶 II 通道 钙调素依赖性蛋白激酶 II (calcium/calmodulin - dependent protein kinase II, CaMK II) 通过调节神经元的兴奋性和伤害性感觉通路中的突触传递, 诱导痛觉敏化, 是慢性神经病理性疼痛外周敏化和中枢敏化的调节器。Cav3.2 是 T 型 Ca²⁺ 通道的一种亚型, 在 DRG 中分布广泛。CCD 模型大鼠在造模后 5 d, Cav3.2 及 CaMK II 蛋白表达即显著增加, 鞘内注射 Cav3.2 反义寡聚核苷酸则可减轻大鼠的机械痛和热痛过敏反应, 同时抑制 Cav3.2 及 CaMK II 蛋白的表达, 提示 Cav3.2 - CaMK II 通路可能参与了 DRG 慢性压迫性病理痛的

形成^[25]。

2.2 Na⁺ 通道 根据对河豚毒素敏感性的不同, Na⁺ 通道可分为河豚毒素敏感型 (tetrodotoxin - sensitive, TTX - S) 和河豚毒素不敏感型 (tetrodotoxin - resistant, TTX - R) 2 种。TTX - RNa⁺ 通道主要存在于细胞直径小、轴突传导慢、对辣椒素敏感及与高阈值受体相关的无髓鞘的感觉神经元中。吕淑英等^[26]研究糖尿病神经病理性疼痛大鼠模型 DRG 神经元 TTX - RNa⁺ 通道特征的变化, 发现具有重复放电的神经元比率增加, 直径小的神经元 TTX - RNa⁺ 电流密度增高, 激活曲线向超级化移动, 认为小直径 DRG 神经元 TTX - RNa⁺ 通道电流的变化是糖尿病神经病理性疼痛大鼠痛觉过敏形成的原因之一。黄云等^[27]采用全细胞膜片钳技术分别记录坐骨神经 CCI 模型小鼠及正常小鼠 DRG 神经元 TTX - SNa⁺ 电流, 比较其变化特征, 发现与正常小鼠相比, CCI 小鼠 DRG 神经元 TTX - SNa⁺ 电流幅度明显增加, 且稳态激活曲线明显左移, 表明 TTX - SNa⁺ 通道的激活电压降低, 通道容易开放, 从而电流幅度增加, 由此认为可能 TTX - SNa⁺ 通道激活特征改变, 增加了动作电位的幅度和频率, 提高了神经的兴奋性, 导致 CCI 小鼠痛觉敏化。杨林林^[28]检测糖尿病机械痛模型大鼠 DRG 中电压门控性 Na⁺ 离子通道 Nav1.7、Nav1.8 和电压依赖性 T 型 Ca²⁺ 通道 Cav3.2 随疼痛发生发展的表达变化, 发现模型大鼠 DRG 中 Nav1.7、Nav1.8、Cav3.2 表达均上调, 并与疼痛相关, 疼痛发展过程中以电压门控性 Na⁺ 通道表达变化为主, 表现为 Nav1.7 持续上调而 Nav1.8 持续下调, 认为电压门控性钠离子通道 Nav1.7、Nav1.8 在糖尿病大鼠机械痛过敏的维持阶段起重要作用。

2.3 K⁺ 通道 ATP 敏感性钾通道 (ATP - sensitive potassium channel, KATP) 是一种受细胞内 ATP 浓度调节的内向整流型钾通道, 能够调节细胞膜兴奋性和神经递质的释放, 从而发挥神经保护作用。朱翔^[29]等采用在左 L₅ 神经根近 DRG 处自体移植尾部髓核以建立小鼠非压迫性腰椎间盘突出症模型, 发现术后模型小鼠左后爪机械性缩爪阈值明显降低, 热缩爪潜伏期明显缩短, 脊髓中 KATP 亚基的表达水平明显降低, 认为小鼠自体髓核移植所致的神经病理性疼痛可能与脊髓中 KATP 亚基的低表达相关。于婷^[30]研究发现糖尿病周围神经病变神经病理性疼痛模型大鼠

DRG 神经元中 K^+ 通道 KCNQ2、KCNQ3 和 KCNQ5 的表达水平下调,并伴有 M 电流密度的降低和神经元兴奋性的升高。

3 小 结

除上述常见的信号通路外,关于 DRG 还存在其他与痛觉异常相关的信号通路如 Wnt - 3a/ β - catenin 信号通路等^[31]。DRG 作为机体内、外环境与脊髓联结的纽带,接受外周初级感觉信息的传入进而将之传送到脊髓等高级中枢。DRG 神经元上的受体、蛋白及离子通道不是独立发挥作用,而是相互联系的,这也决定了 DRG 信号通路的复杂性。因此,深入研究 DRG 信号通路及其作用机制,有助于明确其与痛觉异常之间的关系,对于新型药物的研发也起着关键作用。

4 参考文献

- [1] SCHAEFFER V, MEYER L, PATTE - MENSAH C, et al. Progress in dorsal root ganglion neurosteroidogenic activity: Basic evidence and pathophysiological correlation [J]. Progress in Neurobiology, 2010, 92(1): 33 - 41.
- [2] NITA II, CASPI Y, GUDIS S, et al. Privileged crosstalk between TRPV1 channels and mitochondrial calcium shuttling machinery controls nociception [J]. Biochim Biophys Acta. 2016, 1863(12): 2868 - 2880.
- [3] 蒋永亮,尹小虎,沈亚芳,等. 大鼠 SNL 神经痛模型不同时相背根神经节 TRPV1 的活化形式 [J]. 中国疼痛医学杂志. 2014, 20(6): 383 - 387, 392.
- [4] NAZIROGLU M. Activation of TRPM2 and TRPV1 Channels in Dorsal Root Ganglion by NADPH Oxidase and Protein Kinase C Molecular Pathways: a Patch Clamp Study [J]. J Mol Neurosci, 2017.
- [5] WANG J, WANG XW, ZHANG Y, et al. Ca^{2+} influx mediates the TRPV4 - NO pathway in neuropathic hyperalgesia following chronic compression of the dorsal root ganglion [J]. Neuroscience Letters, 2015(588): 159 - 165.
- [6] WANG C, NING LP, WANG YH, et al. Nuclear factor - κ - B mediates TRPV4 - NO pathway involved in thermal hyperalgesia following chronic compression of the dorsal root ganglion in rats [J]. Behavioural Brain Research, 2011, 221(1): 19 - 24.
- [7] SANNA MD, STARK H, LUCARINI L, et al. Histamine H4 receptor activation alleviates neuropathic pain through differential regulation of ERK, JNK and P38 MAPK phosphorylation [J]. Pain, 2015, 156(12): 2492 - 2504.
- [8] QU YJ, ZHANG X, FAN ZZ, et al. Effect of TRPV4 - p38 MAPK Pathway on Neuropathic Pain in Rats with Chronic Compression of the Dorsal Root Ganglion [J]. Biomed Res Int, 2016, 156: 2492 - 2504.
- [9] MIZUKOSHI K, SASAKI M, IZUMI Y, et al. Activation of p38 mitogen activated protein kinase in the dorsal root ganglion contributes to pain hypersensitivity after plantar incision [J]. Neuroscience, 2013, 234: 77 - 87.
- [10] 肖纯, 孙建良, 卢波, 等. 大鼠背根神经节 ERK5/CREB 信号通路在神经病理性疼痛中的作用 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(3): 179 - 183.
- [11] 孙青. p38/MCP - 1 信号通路在臭氧抗福尔马林炎性痛中的作用 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2015.
- [12] 孔存龙. 趋化因子 SDF - 1/CXCR4 信号通路参与大鼠切口痛 [D]. 郑州: 郑州大学, 2014.
- [13] JIANG SP, ZHANG ZD, KANG LM, et al. Celecoxib reverts oxaliplatin - induced neuropathic pain through inhibiting PI3K/Akt2 pathway in the mouse dorsal root ganglion [J]. Experimental Neurology, 2016, 275(3): 11 - 16.
- [14] MADISHETTI S, SCHNEBLE N, KONING C, et al. PI3K γ integrates cAMP and Akt signalling of the μ - opioid receptor [J]. British Journal of Pharmacology. 2014, 171(13): 3328 - 3337.
- [15] ZHANG XY, ZHENG H, ZHU HY, et al. Acute Effects of Transforming Growth Factor - β 1 on Neuronal Excitability and Involvement in the Pain of Rats with Chronic Pancreatitis [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2016, 22(2): 333 - 343.
- [16] 张晓宇. TGF - β 1 参与慢性胰腺炎大鼠腹部痛觉过敏的机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [17] XU Q, ZHANG XM, DUAN KZ, et al. Peripheral TGF - β 1 Signaling Is a Critical Event in Bone Cancer - Induced Hyperalgesia in Rodents [J]. The Journal of Neuroscience, 2013, 33(49): 19099 - 19111.
- [18] HUANG ZJ, LI HC, LIU S, et al. Activation of cGMP - PKG signaling pathway contributes to neuronal hyperexcitability and hyperalgesia after in vivo prolonged compression or in vitro acute dissociation of dorsal root ganglion in rats. [J]. Sheng Li Xue Bao, 2012, 64(5): 563 - 576.
- [19] 贺端端, 郭向阳. cAMP - PKA 信号通路介导大鼠骨癌痛的产生和维持 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(1): 10 - 14.
- [20] ZHU GQ, LIU S, HE DD, et al. Activation of the cAMP - PKA signaling pathway in rat dorsal root ganglion and spinal cord contributes toward induction and maintenance of bone cancer pain. [J]. Behavioural Pharmacology, 2014, 25(4):

- 267-276.
- [21] 李敏,王羲雯,程丽飞,等. 基于热敏感蛋白 TRPV1 的温热药性表达研究[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(4): 49-53.
- [22] DURAN CC, CANTU GCV, CHAPARROC BG, et al. Role of spinal 5-HT₂ receptors subtypes in formalin-induced long-lasting hypersensitivity[J]. Pharmacological Reports, 2016, 68(2): 434-442.
- [23] 王江博. 5-HT_{2A}受体 Cx43 信号通路介导镜像痛敏的细胞与分子机制[D]. 延安:延安大学, 2015.
- [24] HUANG BQ, WU B, HONG Y, et al. Effects of blockade of 5-HT_{2A} receptors in inflammatory site on complete Freund's adjuvant-induced chronic hyperalgesia and neuropeptide Y expression in the spinal dorsal horn in rats. [J]. Acta Physiologica Sinica, 2015, 67(5): 463-469.
- [25] 文先杰,刘洪珍,梁桦,等. Cav3.2 通道对背根节慢性压迫痛大鼠脊髓 CaMK II 表达的影响[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(3): 134-138.
- [26] 吕淑英,孙晓东,方娟,等. 糖尿病大鼠背根神经节神经元 TTX-R 钠离子通道电流变化及意义[J]. 湖北医药学院学报, 2014, 33(2): 149-152.
- [27] 黄云,张广钦. 神经病理性疼痛小鼠背根神经节河豚毒素敏感型钠电流的变化特征[J]. 安徽医药, 2016, 20(2): 232-235.
- [28] 杨林林. 糖尿病机械痛大鼠背根神经节中 Nav1.7, Nav1.8 和 Cav3.2 的表达与痛觉变化的关系[D]. 苏州:苏州大学, 2016.
- [29] 朱翔,曹苏,沈施仁. 腰椎间盘突出模型小鼠脊髓中 ATP 敏感性钾通道亚基的表达[J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(1): 81-84.
- [30] 于婷. 钾通道 KCNQ2/3/5 在糖尿病神经病变疼痛中的作用及其机制[D]. 山东:山东大学, 2015.
- [31] 赵睿. Wnt 信号通路在臂丛神经根性撕脱伤诱发的神经病理性痛中的作用机制研究[D]. 西安:第四军医大学, 2015.

(2017-06-25 收稿 2017-07-18 修回)

· 作者须知 ·

论文中对数据进行统计学处理时需要注意的问题

1 对基线资料进行统计学分析 搜集资料应严格遵守随机抽样设计,保证样本从同质的总体中随机抽取,除了对比因素外,其他可能影响结果的因素应尽可能齐同或基本接近,以保证组间的齐同可比性。因此,应对样本的基线资料进行统计学分析,以证明组间的齐同可比性。

2 选择正确的统计检验方法 研究目的不同、设计方法不同、资料类型不同,选用的统计检验方法则不同。例如:2 组计量资料的比较应采用 t 检验;而多组(≥ 3 组)计量资料的比较应采用方差分析(即 F 检验),如果组间差异有统计学意义,想了解差异存在于哪两组之间,再进一步做 q 检验或 LSD- t 检验。许多作者对多组计量资料进行比较时采用两两间 t 检验的方法是错误的。又如:等级资料的比较应采用 Ridit 分析或秩和检验或行平均得分差检验。许多作者对等级资料进行比较时采用卡方检验的方法是错误的。

3 假设检验的推断结论不能绝对化 假设检验的结论是一种概率性的推断,无论是拒绝 H_0 还是不拒绝 H_0 ,都有可能发生错误(I 型错误和 II 型错误)。因此,假设检验的推断结论不能绝对化。

4 P 值的大小并不表示实际差别的大小 研究结论包括统计结论和专业结论两部分。统计结论只说明有无统计学意义,而不能说明专业上的差异大小。 P 值的大小不能说明实际效果的“显著”或“不显著”。统计结果的解释和表达,应说对比组之间的差异有(或无)统计学意义,而不能说对比组之间有(或无)显著的差异。 $P \leq 0.01$ 比 $P \leq 0.05$ 更有理由拒绝 H_0 ,并不表示 $P \leq 0.01$ 时比 $P \leq 0.05$ 时实际差异更大。只有将统计结论和专业知识有机地结合起来,才能得出恰如其分的研究结论。若统计结论与专业结论一致,则最终结论也一致;若统计结论与专业结论不一致,则最终结论需根据专业知识而定。判断被试因素的有效性时,要求在统计学上和专业上都有意义。

5 假设检验的结果表达 P 值传统采用 0.05 和 0.01 这 2 个界值,现在提倡给出 P 的具体数值和检验统计量的具体数值(小数点后保留 3 位有效数字),主要理由是:①以前未推广统计软件之前,需要通过查表估计 P 值,现在使用统计软件会自动给出具体的 P 值和检验统计量的具体值(t 值、 F 值、 χ^2 值等)。②方便根据具体情况判断问题。例如 $P=0.051$ 与 $P=0.049$ 都是小概率,不能简单地断定 $P=0.051$ 无统计学意义而 $P=0.049$ 有统计学意义。③便于对同类研究结果进行综合分析。

6 统计学符号的使用 统计学符号的使用应按照 GB3358—82《统计名词及符号》的规定,具体可参阅本刊投稿须知中的有关要求。