

# 神经调节蛋白/表皮生长因子受体通路 在偏头痛大鼠模型中的作用

岳孟龙 李爽 魏丹丹

**【摘要】** 目的 探讨神经调节蛋白(neuregulin, NRG)/表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, ErbB)通路在偏头痛大鼠模型中的作用。方法 将 Wistar 大鼠随机分为对照组、模型组、空载(空慢病毒载体)组、NRG 沉默(含 NRG 基因干扰片段的慢病毒载体)组、NRG1(0.01 mg/kg)组, 每组各 12 只; 除对照组外, 其余各组制备偏头痛大鼠模型, 观察大鼠行为学表现, 记录一段时间内大鼠挠头次数、爬笼次数; 测定各组大鼠机械性刺激及温度痛阈; 用酶联免疫吸附实验(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测各组大鼠血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 白介素-6(Interleukin-6, IL-6)水平; 免疫印迹实验检测各组大鼠脑组织 NRG/ErbB 通路相关蛋白表达水平。结果 与对照组比较, 模型组、空载组大鼠挠头次数、爬笼次数、血清 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平明显增高, 机械性刺激痛阈值、热刺激潜伏期、脑组织 NRG/ErbB 通路相关蛋白 NRG 表达水平及 ErbB/磷酸化表皮生长因子受体(phospho-epidermal growth factor receptor, p-ErbB)明显降低( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 空载组大鼠各指标水平无明显变化( $P > 0.05$ ); NRG 沉默组大鼠挠头次数、爬笼次数、血清 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平增高, 机械性刺激痛阈值、热刺激潜伏期、脑组织 NRG/ErbB 通路相关蛋白 NRG 表达水平及 ErbB/p-ErbB 降低( $P < 0.05$ ); NRG1 组大鼠挠头次数、爬笼次数、血清 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平降低, 机械性刺激痛阈值、热刺激潜伏期、脑组织 NRG/ErbB 通路相关蛋白 ErbB/p-ErbB 增高( $P < 0.05$ ), NRG 表达水平无明显变化( $P > 0.05$ )。结论 NRG/ErbB 通路可调控大鼠偏头痛, 上调该通路可减轻其头痛。

**【关键词】** 神经调节蛋白/ErbB 偏头痛 作用

**【中图分类号】** R747.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2021)02-0187-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.02.012

**The role of NRG/ErbB pathway in migraine rat models** Yue Menglong\*, Li Shuang, Wei Dandan\*. \* Department 2, Shemei, Yellow River Central Hospital, Yellow River Conservancy Commission, Zhengzhou 450000

**【Abstract】 Objective** To investigate the role of NRG/ErbB pathway in migraine rat models. **Methods** Wistar rats were randomly divided into control group, model group, no-load (empty lentivirus vector) group, NRG silencing (lentivirus vector containing NRG gene interference fragment) group and NRG1 (0.01 mg/kg) group, with 12 rats in each group. Migraine rat models were prepared in all groups except control group, the behavior manifestations of rats was observed, and the number of head scratching, number of cage climbing were recorded, the mechanical stimulation and temperature pain threshold were measured, the serum TNF- $\alpha$  and IL-6 levels were measured by ELISA, and the NRG/ErbB pathway-related protein expressive levels in brain tissue of rats in each group was detected by Western blotting. **Results** Compared with the control group, the number of head scratching, number of cage climbing, serum TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in the model group and no-load group increased significantly, while the pain threshold of mechanical stimulation, latency of thermal stimulation, NRG/ErbB pathway-related protein NRG expressive level and ErbB/p-ErbB in brain tissue decreased significantly ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, there was no significant change in each index in the no-load group ( $P > 0.05$ ), in NRG silencing group the number of head scratching, number of cage climbing, serum TNF- $\alpha$  and IL-6 levels increased, while the pain threshold of mechanical stimulation, latency of thermal stimulation, NRG/ErbB pathway-related protein NRG expressive level and ErbB/p-ErbB in

作者单位: 450000 郑州, 黄河水利委员会黄河中心医院神内二科(岳孟龙 魏丹丹); 郑州大学第一附属医院神内五科(李爽)

brain tissue decreased, in NRG1 group the number of head scratching, number of cage climbing, serum TNF- $\alpha$  and IL-6 levels decreased, and the pain threshold of mechanical stimulation, latency of thermal stimulation, NRG/ErbB pathway-related protein expressive level and ErbB/p-ErbB in brain tissue increased, while the NRG expressive level did not change significantly ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** NRG/ErbB pathway could regulate migraine in rats, and up-regulation of NRG/ErbB pathway could decrease headache.

**【Key words】** NRG/ErbB Migraine Role

偏头痛是临床常见的神经血管紊乱性疾病,多发于中青年人群,具有发病率较高、反复发作的特点,临床症状以发作性中重度、搏动样偏侧头痛为主,伴有恶心、呕吐等<sup>[1-2]</sup>,还可引发认知功能障碍、脑梗死、脑白质病变等疾病,严重影响患者的工作和生活<sup>[3]</sup>。偏头痛的病理机制复杂,与遗传、精神压力、不良生活习惯、内分泌等均有关,其中三叉神经血管反射系统激活引起的神经源性炎症是个重要的发病过程,在众多发病机制中占主导地位,三叉神经血管系统激活后其神经末梢会释放出多种促炎因子,引起神经源性炎症反应,最终导致偏头痛的发生及疾病进展<sup>[4-5]</sup>。神经调节蛋白(neuregulin, NRG)是可在神经元和胶质细胞表达的一种信号蛋白,能与其受体蛋白 ErbB 结合,改变其构象形成二聚体,继而激活下游多种信号通路,参与抑郁症、精神分裂症等各种神经系统疾病的病理过程<sup>[6-7]</sup>,且 NRG 激活 ErbB,可降低炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 、白介素-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ), IL-6 等合成分泌,抑制神经炎症反应,可改善脓毒症小鼠中间神经元的紊乱及认知功能障碍,并减轻 STZ 诱导的糖尿病大鼠神经病理性疼痛<sup>[8-9]</sup>,因此推测 NRG/ErbB 通路可通过调控神经源性炎症反应来改善偏头痛大鼠症状。本研究通过建立偏头痛大鼠模型,以探讨 NRG/ErbB 通路在偏头痛大鼠模型中的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物

Wistar 大鼠,清洁级,雄性,体重(200 $\pm$ 10)g,购自湖北省动物中心,动物合格证编号为 42000600012121。在本院动物中心饲养,保持环境清洁、安静、通风良好,自然光照,自由进食、饮水,温度 25 $^{\circ}$ C,湿度 60%。

#### 1.1.2 试剂与仪器

大鼠空慢病毒载体、含 NRG 基因干扰片段的慢病毒载体均由吉玛基因股份有限公司构建;NRG1 蛋白购自上海淳麦生物科技有限公司,货号

为 CYT-407;TNF- $\alpha$  及 IL-6 ELISA 试剂盒、兔源三磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH), NRG1, ErbB 及 p-ErbB 一抗、羊抗兔二抗购自美国 Abcam 公司,货号分别为 ab100785, ab191139, ab32375, ab109273, ab150077;二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)试剂盒、蛋白裂解液购自上海碧云天公司,货号分别为 P0011, P0013B 等。Von Frey Hair 纤毛机械刺激针购自上海玉研科学仪器有限公司;YLS-12A 型鼠尾光照测痛仪购自济南益延科技发展有限公司;Varioskan Flash 全波长多功能酶标仪购自美国 Thermo 公司;1658001 小型垂直电泳槽、1703930 小型 Mini Trans-Blot 转印槽购自美国 Bio-Rad 公司;5300 化学发光成像系统购自上海勤翔科学仪器有限公司等。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 大鼠模型制备及分组给药

参照文献<sup>[10]</sup>中的方法:Wistar 大鼠以 10 mg/kg 的剂量皮下注射硝酸甘油建模,当大鼠持续约 30 min 出现双耳发红、烦躁不安、爬笼次数增多、四肢频繁挠头等现象,然后活动减少、蜷卧,表明造模成功。建模 51 只,共成功 48 只,随机分成模型组、空载(空慢病毒载体)组、NRG 沉默(含 NRG 基因干扰片段的慢病毒载体)组、NRG1(0.01 mg/kg)组,每组各 12 只。另取 12 只皮下注射等量生理盐水设为对照组。

空载组、NRG 沉默组大鼠尾静脉注射空慢病毒载体、含 NRG 基因干扰片段的慢病毒载体(剂量参照说明书);NRG1 组大鼠以 0.01 mg/kg<sup>[11]</sup>的剂量尾静脉注射 NRG1 蛋白(以生理盐水溶解);模型组和对照组以等剂量的生理盐水灌胃,持续 3 d。

#### 1.2.2 行为学观察

给药结束 24 h 后采用数码录像机定位观察并记录各组大鼠 30 min 内挠头次数及爬笼次数,重复观察 3 次,取平均值。

#### 1.2.3 机械性刺激痛阈测定

行为学观察结束后采用纤毛机械刺激针对各

组大鼠机械性刺激痛阈进行测定;从最小克数开始,当刺激不能引起大鼠缩头反应时则调大一级;如果大鼠出现了缩头反应,记录此时所使用纤维针的克数即为机械性刺激痛阈值;重复测试 3 次,取平均值。

1.2.4 温度痛阈测定

机械性刺激痛阈测定结束后将大鼠固定,待其安静后将校准光对准大鼠须垫部,打开开关使灯头发刺激强光,此时显示屏开始计时,当感应器感应到大鼠出现缩头反应时刺激光熄灭,显示屏停止计时,此时屏上显示时间即为热刺激潜伏期,重复测试 3 次,取平均值。

1.2.5 标本收集及大鼠血清 TNF- $\alpha$ , IL-6 水平测定

以上行为学实验结束后各组大鼠经尾静脉取血 1.5 mL,然后将大鼠麻醉后处死,解剖得到大脑,脑组织取约 0.5 g 剪碎,加入蛋白裂解液匀浆,将匀浆液离心后取上清液储存在 -80  $^{\circ}$ C 冰箱中,血液静置后离心分离出血清,以 ELISA 试剂盒测定其中 IL-6, TNF- $\alpha$  水平,操作步骤参照说明书进行。

1.2.6 各组大鼠脑组织 NRG/ErbB 通路相关蛋白表达水平检测

1.2.5 中的匀浆上清液于 4 $^{\circ}$ C 冰箱中解冻,参照说明书,以 BCA 试剂盒测定蛋白水平,根据测定值将各组蛋白样品液水平调至相同,煮沸变性后各组取相同体积的样品液进行 SDS-PAGE 电泳分离蛋白,然后将其转移至 PVDF 膜上,经 5% 的脱脂奶粉封闭后根据分子量截取目的蛋白条带置于小盒中,经兔源 GAPDH, NRG1, ErbB 及 p-ErbB 一抗、羊抗兔二抗孵育后以增强化学发光法显色,采用 5300 化学发光成像系统拍摄图像,并以 Image J 软件分析蛋白相对表达水平。

1.2.7 统计学处理

采用 SPSS 24.0 软件,计量数据均以平均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较行单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-t 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠行为学观察

与对照组比较,模型组、空载组大鼠挠头次数、爬笼次数明显增多 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较,空载组大鼠挠头次数、爬笼次数无明显变化 ( $P >$

0.05);NRG 沉默组大鼠挠头次数、爬笼次数增多 ( $P < 0.05$ );NRG1 组大鼠挠头次数、爬笼次数减少 ( $P < 0.05$ )(表 1)。

表 1 各组大鼠行为学观察( $\bar{x} \pm s$ , 次)

组别	样本数	挠头次数	爬笼次数
对照组	12	10.39 $\pm$ 2.13	10.71 $\pm$ 1.65
模型组	12	43.65 $\pm$ 9.57*	14.82 $\pm$ 3.34*
空载组	12	43.62 $\pm$ 9.78*	14.79 $\pm$ 3.47*
NRG 沉默组	12	64.71 $\pm$ 11.34 $\Delta$	23.02 $\pm$ 5.92 $\Delta$
NRG1 组	12	11.51 $\pm$ 2.54 $\Delta$	11.26 $\pm$ 1.76 $\Delta$

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

2.2 各组大鼠机械性刺激痛阈测定

与对照组比较,模型组、空载组大鼠机械性刺激痛阈值明显降低 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较,空载组大鼠机械性刺激痛阈值无明显变化 ( $P > 0.05$ );NRG 沉默组大鼠机械性刺激痛阈值降低 ( $P < 0.05$ );NRG1 组大鼠机械性刺激痛阈值增高 ( $P < 0.05$ )(表 2)。

表 2 各组大鼠机械性刺激痛阈测定( $\bar{x} \pm s$ , g)

组别	样本数	机械性刺激痛阈值
对照组	12	9.63 $\pm$ 1.64
模型组	12	7.57 $\pm$ 1.28*
空载组	12	7.58 $\pm$ 1.32*
NRG 沉默组	12	6.01 $\pm$ 0.49 $\Delta$
NRG1 组	12	9.42 $\pm$ 1.51 $\Delta$

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 各组大鼠温度痛阈测定

与对照组比较,模型组、空载组大鼠热刺激潜伏期明显降低 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较,空载组大鼠热刺激潜伏期无明显变化 ( $P > 0.05$ );NRG 沉默组大鼠热刺激潜伏期降低 ( $P < 0.05$ );NRG1 组大鼠热刺激潜伏期增高 ( $P < 0.05$ )(表 3)。

表 3 各组大鼠温度痛阈测定( $\bar{x} \pm s$ , s)

组别	样本数	热刺激潜伏期
对照组	12	7.51 $\pm$ 1.46
模型组	12	4.78 $\pm$ 0.82*
空载组	12	4.81 $\pm$ 0.83*
NRG 沉默组	12	3.12 $\pm$ 0.49 $\Delta$
NRG1 组	12	7.36 $\pm$ 1.54 $\Delta$

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

2.4 各组大鼠血清 TNF- $\alpha$ , IL-6 水平的测定

与对照组比较,模型组、空载组大鼠血清 TNF- $\alpha$ , IL-6 水平明显增高 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较,空载组大鼠血清 TNF- $\alpha$ , IL-6 水平无明显变化 ( $P >$

0.05);NRG 沉默组大鼠血清 TNF- $\alpha$ ,IL-6 水平增高( $P<0.05$ );NRG1 组大鼠血清 TNF- $\alpha$ ,IL-6 水平降低( $P<0.05$ )(表 4)。

表 4 各组大鼠血清 TNF- $\alpha$ ,IL-6 水平的测定( $\bar{x}\pm s$ ,ng/mL)

组别	样本数	TNF- $\alpha$	IL-6
对照组	12	1.92 $\pm$ 0.41	0.23 $\pm$ 0.05
模型组	12	3.76 $\pm$ 0.71*	1.89 $\pm$ 0.43*
空载组	12	3.73 $\pm$ 0.73*	1.91 $\pm$ 0.42*
NRG 沉默组	12	5.28 $\pm$ 1.14 $\Delta$	3.23 $\pm$ 0.69 $\Delta$
NRG1 组	12	1.97 $\pm$ 0.46 $\Delta$	0.29 $\pm$ 0.06 $\Delta$

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与模型组比较, $\Delta P<0.05$

### 2.5 各组大鼠脑组织 NRG/ErbB 通路相关蛋白表达水平

与对照组比较,模型组、空载组大鼠脑组织 NRG/ErbB 通路相关蛋白 NRG 表达水平、ErbB/p-ErbB 明显降低( $P<0.05$ )。与模型组比较,空载组大鼠脑组织 NRG/ErbB 通路相关蛋白 NRG 表达水平、ErbB/p-ErbB 无明显变化( $P>0.05$ );NRG 沉默组大鼠脑组织 NRG/ErbB 通路相关蛋白 NRG 表达水平、ErbB/p-ErbB 降低( $P<0.05$ );NRG1 组大鼠脑组织 NRG/ErbB 通路相关蛋白 NRG 表达水平无明显变化( $P>0.05$ ),ErbB/p-ErbB 增高( $P<0.05$ )(图 1、表 5)。

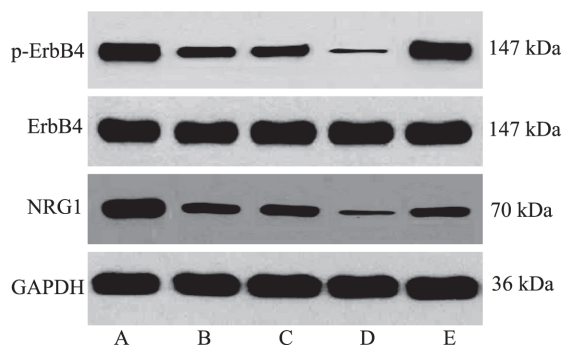


图 1 免疫印迹检测各组大鼠脑组织 NRG/ErbB 通路相关蛋白水平 A 为对照组;B 为模型组;C 为空载组;D 为 NRG 沉默组;E 为 NRG-1 组

表 5 各组大鼠脑组织 NRG/ErbB 通路相关蛋白水平的测定( $\bar{x}\pm s$ )

组别	样本数	NRG1/GAPDH	p-ErbB/ErbB
对照组	12	0.92 $\pm$ 0.16	0.91 $\pm$ 0.15
模型组	12	0.44 $\pm$ 0.08*	0.46 $\pm$ 0.11*
空载组	12	0.43 $\pm$ 0.09*	0.44 $\pm$ 0.12*
NRG 沉默组	12	0.21 $\pm$ 0.04 $\Delta$	0.22 $\pm$ 0.06 $\Delta$
NRG1 组	12	0.45 $\pm$ 0.10	0.90 $\pm$ 0.18 $\Delta$

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与模型组比较, $\Delta P<0.05$

### 3 讨论

偏头痛是一种原发性头疼,以一侧或双侧搏动性头痛反复发作为主要临床特征,难以根治、易复发,且常伴有精神障碍等症状,对患者工作、生活影响巨大,世界卫生组织认为严重偏头痛是最严重致残的慢性疾病,危险等同于瘫痪、痴呆及严重精神病,因此防治偏头痛是亟待解决的临床难点<sup>[12-13]</sup>。有研究发现,硝酸甘油进入大鼠体内可分解生成一氧化氮(Nitric oxide,NO),扩张脑血管,并引起炎症反应,使大鼠出现耳红目赤、急躁易怒、头目胀痛等症状,能较为准确、全面地反映偏头痛的临床特征<sup>[14]</sup>,因而本研究采用皮下注射硝酸甘油的方法制备偏头痛大鼠模型,结果显示建模大鼠挠头次数、爬笼次数明显增高,表明大鼠出现双耳发红、暴躁易怒等偏头痛症状。三叉神经血管系统激活时机体炎症因子 IL-6,TNF- $\alpha$  等成分分泌增多,会引发炎症反应,进而导致神经性疼痛<sup>[15]</sup>,建模大鼠血清 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平明显增高,机械性刺激痛阈值、热刺激潜伏期明显降低,表明硝酸甘油引发大鼠炎症反应,出现疼痛过敏症状,揭示建模成功。

三叉神经血管系统激活是偏头痛的主要发病机制,其中神经源性炎症反应是关键环节<sup>[16]</sup>。有研究发现,偏头痛患者在发作期血浆 TNF- $\alpha$ ,IL-6 水平明显增高,且随时间推移逐渐降低,TNF- $\alpha$  作为肿瘤坏死因子家族中最重要的成员,可活化炎症细胞,增强其他炎症因子的分泌;IL-6 是白细胞介素细胞因子家族的重要成员,是介导炎症反应的重要因子,能加速炎症反应进展,两者表达增加引发神经源性炎症,兴奋脑干、下丘脑和大脑皮质等高级中枢,最终引发头痛<sup>[17-18]</sup>。NRG 是一类广泛表达于脑、心、肝、胃、肺等器官的家族蛋白,在神经及心肌发育、神经肌肉接头中起到重要的调控作用,且有 4 种亚型,NRG1 在大脑中广泛表达并聚集分布,ErbB 是其功能性酪氨酸激酶受体,两者结合后可改变 ErbB 受体蛋白构象,使其形成二聚体,激活下游磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B(Phosphoinositide kinase/protein kinase B,PIK/Akt)信号通路,进而介导炎症反应;NRG-1 可抑制免疫系统活化及炎症发生,对心脏衰竭患者具有心脏保护作用<sup>[19]</sup>;还可抑制胶质细胞激活,调控免疫反应,降低促炎因子 IL-1 $\beta$ ,TNF- $\alpha$  水平,改善免疫功能,减轻神经炎症反应及疼痛,改善脊柱损伤的临床症状<sup>[20]</sup>,但 NRG/ErbB 通路是否

可通过调控神经源性炎症反应来改善偏头痛大鼠模型的症状,目前还不清楚。本研究通过建立偏头痛大鼠模型,对此进行了探讨,结果显示偏头痛模型大鼠脑组织 NRG/ErbB 通路相关蛋白 NRG 表达水平及 ErbB/p-ErbB 明显降低,以基因干扰片段沉默模型大鼠 NRG 基因可增高大鼠挠头次数、爬笼次数、血清 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平,降低其机械性刺激痛阈值、热刺激潜伏期、脑组织 NRG/ErbB 通路相关蛋白 NRG 表达水平及 ErbB/p-ErbB,表明下调 NRG/ErbB 通路可促进大鼠神经炎症反应,加重偏头痛大鼠模型的症状;尾静脉注射 NRG1 可降低偏头痛模型大鼠挠头次数、爬笼次数、血清 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平,增高其机械性刺激痛阈值、热刺激潜伏期、脑组织 NRG/ErbB 通路相关蛋白 ErbB/p-ErbB,表明上调 NRG/ErbB 通路可抑制大鼠神经炎症反应,改善偏头痛大鼠模型的症状,揭示 NRG/ErbB 通路可调控偏头痛模型大鼠的症状,抑制该通路激活能加重其头痛,NRG1 对其有治疗作用。

综上所述,NRG/ErbB 通路在模型大鼠偏头痛的发生及进展中具有重要的调控作用,抑制该通路激活能促进其炎症进展,加重头痛;通路蛋白 NRG1 可减轻大鼠神经炎症反应,改善大鼠临床症状,为临床偏头痛的治疗提供了新的思路,但本研究未探讨 NRG/ErbB 通路调控神经炎症反应的下游信号,故存在不足,需要后续的深入研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, et al. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(6): 338-350.
- [2] Scher A, Wang SJ, Katsarava Z, et al. Epidemiology of migraine in men; Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study[J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(2): 296-305.
- [3] 林燕,张文武,陈涛,等.偏头痛患者脑血管病一级预防证据评价[J].*中国现代神经疾病杂志*,2015,15(1):33-38.
- [4] Chen SP, Qin T, Seidel JL, et al. Inhibition of the P2X7-PANX1 complex suppresses spreading depolarization and neuroinflammation[J]. *Brain*, 2017, 140(6): 1643-1656.
- [5] Nowodworska A, Van Den Maagdenberg A, Nistri A, et al. In situ imaging reveals properties of purinergic signalling in trigeminal sensory ganglia in vitro[J]. *Purinergic Signal*, 2017, 13(4): 511-520.
- [6] 邓兆旭,廖德华,江沛,等.多柔比星对大鼠抑郁样行为及海马内 NRG1/ErbB 信号通路的影响[J].*中南药学*,2017,15(7): 898-902.
- [7] Schneider S, Götz K, Birchmeier C, et al. Neuregulin-1 mutant mice indicate motor and sensory deficits, indeed few references for schizophrenia endophenotype model[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 322(Pt A): 177-185.
- [8] Rong G, Ji MH, Gao DP, et al. Neuroinflammation-Induced downregulation of hippocampal neuregulin 1-ErbB4 signaling in the parvalbumin interneurons might contribute to cognitive impairment in a mouse model of Sepsis-Associated encephalopathy[J]. *Inflammation*, 2017, 40(2): 387-400.
- [9] Zhou F, Xia ZY, Liu K, et al. Exogenous neuregulin-1 attenuates STZ-induced diabetic peripheral neuropathic pain in rats[J]. *Acta Cir Bras*, 2017, 32(1): 28-37.
- [10] 刘洁,李利民,宁楠,等.半夏泻心汤介导的 cAMP/PKA 信号通路对偏头痛模型大鼠 c-fos/c-jun 基因的调控作用[J].*中药药理与临床*,2019,35(3):37-40.
- [11] 孔荆荆,来欣,魏雅念,等.神经调节蛋白-1 对心肌梗死大鼠心脏交感神经重构的保护效应研究[J].*疑难病杂志*,2017,16(6):614-617.
- [12] Andreou AP, Trimboli M, Al-Kaisy A, et al. Prospective real-world analysis of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine post-National Institute for Health and Care Excellence UK technology appraisal[J]. *European Journal of Neurology*, 2018, 25(8): 1e83-1069.
- [13] Karsan N, Paethorpe D, Rattanawong W, et al. Flunarizine in migraine-related headache prevention; results from 200 patients treated in the UK[J]. *European Journal of Neurology*, 2018, 25(6): 811-817.
- [14] Wei H, Long T, Qi P, et al. Microglial NLRP3 inflammatory activation mediates IL-1 $\beta$  release and contributes to central sensitization in a recurrent nitroglycerin-induced migraine model[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 78-94.
- [15] Choi BM, Lee SH, An SM, et al. The time-course and RNA interference of TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 $\beta$  expression on neuropathic pain induced by L5 spinal nerve transection in rats[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2015, 68(2): 159-169.
- [16] Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine[J]. *Semin Immunopathol*, 2018, 40(3): 301-314.
- [17] Abdolahi M, Tafakhori A, Togha M, et al. The synergistic effects of  $\omega$ -3 fatty acids and nano-curcumin supplementation on tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  gene expression and serum level in migraine patients[J]. *Immunogenetics*, 2017, 69(6): 371-378.
- [18] Wang F, He Q, Ren Z, et al. Association of serum levels of intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-6 with migraine[J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(4): 535-540.
- [19] Ryzhov S, Matafonov A, Galindo CL, et al. ERBB signaling attenuates proinflammatory activation of nonclassical monocytes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(5): H907-H918.
- [20] Alizadeh A, Dyck SM, Kataria H, et al. Neuregulin-1 positively modulates glial response and improves neurological recovery following traumatic spinal cord injury[J]. *Glia*, 2017, 65(7): 1152-1175.

(2020-06-08 收稿)