

• 基础医学 •

文章编号: 1002-0217(2016) 05-0409-06

糖尿病模型大鼠痛觉的心理生理学观察

蒋佳坤^{1,2}, 袁佳^{1,2}, 邵姚君^{1,2}, 刘菊^{1,2}, 傅雨晨^{1,2}, 周婷婷^{1,2}, 郑超¹, 汪萌芽¹

(皖南医学院 1.细胞电生理研究室; 2.启明星小组 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的: 探讨糖尿病模型大鼠的痛反应、痛感觉、痛情绪的变化及其心理生理特性。方法: 成年 SD 大鼠 18 只随机均分为对照组和糖尿病模型组, 模型组用链脲霉素(STZ) 腹腔注射法制备。在造模前、造模后第 21 天, 检测两组大鼠的光辐射热甩尾反应潜伏期。并在第 21 天的检测后, 对麻醉大鼠的痛感觉代表区异颗粒区(DZ) 和痛情绪代表核团基底外侧杏仁核(BLA) 电活动, 以及心电、呼吸肌肌电、皮肤电导、体温进行心理生理学记录, 并观察热、夹尾刺激的影响。结果: 模型组大鼠血糖在 STZ 注射后维持在 $>16 \text{ mmol/L}$, 其甩尾反应潜伏期较正常组缩短($P < 0.01$)。模型组大鼠的 BLA 基础放电频率高于正常组($P < 0.01$) , 两组大鼠 BLA、DZ 的放电频率在两种伤害性刺激时均提高($P < 0.05$)。热刺激时, 模型组大鼠反应时 BLA、DZ 的放电频率增加高于正常组($P < 0.05$) , 而在夹尾刺激时, 模型组仅 BLA 的放电频率增加高于正常组($P < 0.05$)。同时, 两种刺激导致两组大鼠均出现心率、呼吸频率加快, 但正常组在热刺激后心率、呼吸频率较快恢复, 模型组未完全恢复($P < 0.01$)。结论: 糖尿病模型大鼠的痛反应显著敏化, 且伤害性刺激所诱发的痛感觉、痛情绪及其生理反应亦明显增强。

【关键词】糖尿病神经病理性痛; 痛反应; 痛觉; 痛情绪; 心理生理学

【中图分类号】R 587.1 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2016.05.001

Psychophysiological observations of the pain in diabetic rats

JIANG Jiashen, YUAN Jia, SHAO Yaojun, LIU Ju, FU Yuchen, ZHOU Tingting, ZHENG Chao, WANG Mengya

Cell Electrophysiology Laboratory, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the underlying psychophysiological mechanisms of diabetes-induced pain in rat models via observing the changes of pain response, sensation and emotion in model rats. **Methods:** Eighteen adult male rats were randomized into control group and diabetic model group. Rat models were induced by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ), and light radiant heat test was performed to measure the tail-flick latency of rats in the two groups before and on day 21 after STZ induction. Electrical activities at dysgranular zone (DZ), the pain sensation-related brain region and basolateral amygdala (BLA), the pain emotion-related nucleus were both extracellularly recorded with simultaneous observation of physiological functions, including electrocardiograph, electromyography of respiratory muscles, skin conductance and body temperature, in anaesthetized rats. Thermal stimulation and tail pinch stimulation were used to elicit nociceptive responses. **Results:** The model rats had blood glucose concentration over 16 mmol/L after injection of STZ, significantly shortened tail-flick latency($P < 0.01$) and higher BLA basal firing rate($P < 0.01$). Although the firing rate of BLA and DZ was increased in both groups by the two types of stimulation ($P < 0.05$), yet rats in model group had increased firing rate at BLA and DZ to the radiant test($P < 0.05$), and exclusively increased BLA firing rate to the tail pinch($P < 0.05$). The heart rate and the respiratory rate were increased in both groups by two types of stimulation, and recovery of the heart and respiratory rate was quicker following stimulation in the control group, whereas was incomplete in model group($P < 0.01$). **Conclusion:** The pain response appears more sensitized for diabetic rats that have significantly enhanced pain sensation, pain emotion and physiological functions under nociceptive stimulations.

【Key words】diabetic neuropathic pain; pain response; pain sensation; pain emotion; psychophysiology

国际疼痛研究协会(IASP) 将慢性疼痛定义为“超过正常的组织愈合时间的疼痛”^[1]。慢性疼痛不仅给患者带来躯体的痛苦, 而且使患者在心理上承受沉重的压力, 导致生活质量的严重受损。尽管已有较多研究提示, 慢性疼痛是一种脑功能障碍性

疾病, 因改变大脑脑区间的信息交流和整合, 进而影响脑的功能、心理, 以及行为活动^[2], 但慢性疼痛的产生机制仍是需要进一步研究的热点课题。在临床上, 各种疾病所致的周围神经病变是引起慢性疼痛较为常见的原因, 而糖尿病神经病理性痛是糖尿病

基金项目: 安徽省大学生创新创业训练计划项目(AH201410368062); 人文与管理学院大学生科研培育基金项目(RG201430); 国家自然科学基金项目(31271155)

收稿日期: 2016-07-11

作者简介: 蒋佳坤(1993-), 女, 2011 级医学影像学专业本科生(电话) 18355351121(电子信箱) jlj1s93@163.com;

汪萌芽, 男, 教授, 硕士生导师, 博士(电子信箱) wangmy@wnmc.edu.cn, 通信作者。

的严重并发症之一^[3]。注射链唑霉素可损坏胰岛素内分泌细胞,使大鼠体内血糖浓度快速上升且这种高血糖水平能稳定地维持数月,形成糖尿病。这种糖尿病模型可导致大鼠长时间的热和机械痛觉过敏^[4],这为研究疾病所致的慢性疼痛的病程发展提供了一个可靠的模型。本文旨在应用心理生理学实验技术,观察和探究在疾病所致的慢性疼痛的痛感觉、痛情绪代表核团的电活动和外周生理指标的变化以及三者间的相关性,为进一步认识痛感觉、痛情绪和相关生理指标变化与慢性疼痛病情发展的关系,以及深入研究慢性疼痛发展变化的机制,提供参考。

1 材料与方法

1.1 动物 选用成年雄性 SD 大鼠(体质量 240~260 g) 18 只,由南京青龙山动物繁殖场提供,动物合格证号 SCXK(浙) 2014-0001。分组饲养,自由取食。适应性饲养 1 周。

1.2 药品与仪器 链唑霉素(streptozotocin, STZ), 血糖仪(Accu-Chek Active, Roche Diagnostics GmbH, German), 光辐射热测痛仪(LE 7106 Light Beam Analgesy-Meter, Panlab, USA), Model 1800 双通道微电极放大器(A-M Systems, USA), Powerlab 生理信号采集与分析系统(含 Chart Pro 软件, 澳大利亚)、充气防震台(江西连胜实验装备有限公司)、手术显微镜、脑立体定位仪(上海奥尔科特生物科技有限公司)、电钻、恒温毯(上海奥尔科特生物科技有限公司)、同芯不锈钢电极、双层铜网电生理屏蔽室、常规动物手术器械等。

1.3 模型制备及分组 18 只大鼠随机均分为模型组和对照组。模型大鼠制备: 9 只大鼠禁食 16 h 后,按 60 mg/kg 一次性腹腔注射 3% (W/V) STZ 溶液。对照组注射等量的生理盐水。两组大鼠分别在注射 STZ 或生理盐水前及注射后 7、14、21 d 测尾静脉血糖,血糖持续 ≥ 16 mmol/L 则为糖尿病模型大鼠^[5]。

1.4 实验方法

1.4.1 光辐射热甩尾反应潜伏期测定 将两组大鼠分别于造模前、造模后第 21 天进行光辐射热甩尾反应测试,即应用光辐射热测痛仪,分别测定各大鼠在不同光刺激强度(Focus = 10、15、23、34、51、76) 下甩尾反应的潜伏期(潜伏期 >20 s 的记为 20 s)。获得光辐射热甩尾反应的时反应量-效关系(TDRR) 数据。

1.4.2 多项生理指标及脑内双核团细胞外记录

大鼠腹腔注射 20% 氨基甲酸乙酯(1.5 ml/kg),待麻醉后将大鼠置于 37.0℃ 保温毯上,头部固定于脑立体定位仪上,整个实验装置置于双层铜网电生理屏蔽罩内的防震台上。固定大鼠头颅后,暴露颅骨,按 Paxinos 和 Watson 大鼠立体定位图谱确定异颗粒区(DZ)、基底外侧杏仁核(BLA) 的电极尖端位置^[6], DZ: 前凶前后(AP) 0.48~-3.30 mm,旁开(L) 3.50~4.60 mm,背腹深度(DV) 0.80~3.00 mm; BLA: AP -1.56~-3.36 mm,旁开(R) 3.90~4.60 mm, DV 7.80~8.82 mm,建立六通道(皮肤电导、肌电、心电、体温、BLA、DZ) 同步记录。记录 20 min 基础数值后,对尾部外 1/3 处依次进行①热刺激, 50℃, 10 s; ②夹尾刺激, 10 s, 强度以大鼠四肢抽动为宜, 刺激间隔时间为 20 min, 同时记录脑核团放电频率及外周生理指标的变化^[7]。

1.4.3 信号采集的参数 由记录电极引导的生物电信号经放大器放大后,导入 PowerLab 8 通道生理信号采集系统,通过 Chart 软件进行信号采集、存盘,采样频率为 10 kHz。心电信号设置为高通 10 Hz、低通 200 Hz,呼吸肌肌电信号为高通 0.1 Hz、低通 200 Hz,设置皮肤电导信号量程为 10 μ S,脑内核团 BLA、DZ 细胞外记录的生物电信号设置为高通 10 Hz、低通 2 kHz,体温信号设置低通为 10 Hz。

1.5 数据分析

1.5.1 记录信号的分析 呼吸肌肌电周期用 Chart Pro 软件中周期测量功能进行分析,即设 150 Hz 的高通滤波,按数据模拟的准确程度适当调整最小周期与最小峰高 S.D.,再将数据添加到数据板,所算出的均数即为平均肌电周期。对其他记录到的信号,亦用 Chart Pro 软件进行常规测量和分析,其中核团电活动的频率采用放电频率直方图反映,幅值则是选定时间的每 2 s 内信号幅度最大值减去最小值的平均值。

1.5.2 统计学分析 用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。均数差异用两组或配对 *t* 检验,相关性分析用直线相关。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠血糖、体质量的变化 9 只模型组大鼠血糖在注射 STZ 后的第 7、14、21 天检测均维持 >16 mmol/L 水平,糖尿病发生率为 100% (表 1)。同时观察到模型组大鼠在注射 STZ 后第 2 天就出现多饮、多食、多尿。与对照组相比,模型组大鼠体质量在造模后第 1 周明显下降,后两周体质量无明显增

长(表1)。与对照组大鼠相比,还观察到糖尿病模型大鼠的毛色暗淡、肌肉萎缩、尾静脉采血点愈合缓慢,安静休息时间增多,自发活动和理毛动作减少。

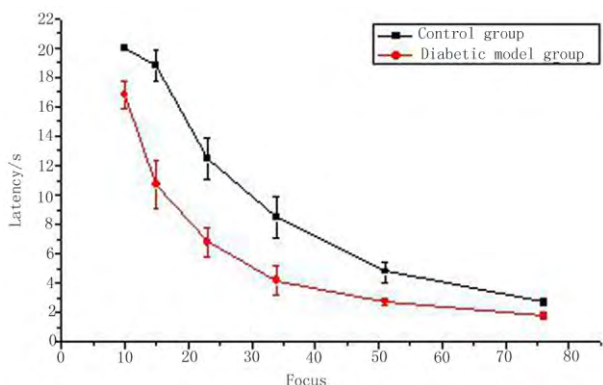
慢,安静休息时间增多,自发活动和理毛动作减少。

表1 两组大鼠注射 STZ 前后不同时间点体质量、血糖变化($n=9, \bar{x}\pm s$)

指标	组别	注射前	注射后		
			7 d	14 d	21 d
体质量/g	对照组	270.5±15.0	288.2±12.4	305.7±9.3	318.5±11.1
	模型组	270.8±6.5	255.2±16.6* #	260.6±14.2* #	259.1±14.1* #
血糖/(mmol/L)	对照组	4.7±1.3	7.5±0.5	7.3±0.5	7.8±0.4
	模型组	5.2±0.7	30.9±2.3* #	31.7±1.5* #	32.3±1.4* #

与注射前比: * $P<0.05$, 与对照组相比: # $P<0.05$ 。

2.2 两组大鼠甩尾反应潜伏期的比较 分析两组大鼠在不同光辐射热刺激强度(Focus = 10、15、23、34、51、76) 下甩尾反应的潜伏期,结果显示在各刺激强度下,模型组大鼠甩尾反应潜伏期低于对照组($P<0.01$, 图1)。



$n=9, \bar{x}\pm s$, 重复度量双因素方差分析: 组间因素、光辐射热刺激强度因素均 $P<0.01$ 。Focus: 光照强度值, Latency: 甩尾反应潜伏期。

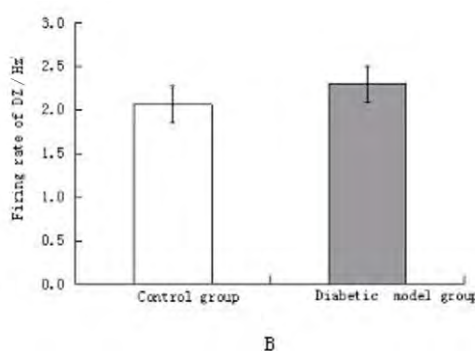
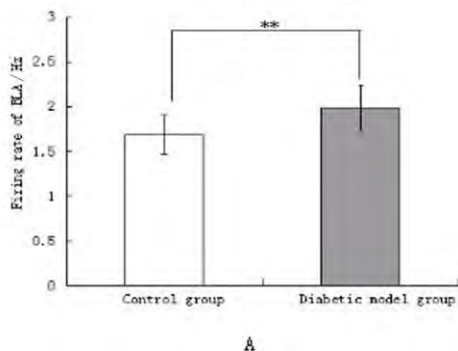
图1 两组大鼠甩尾反应潜伏期时反应量-效关系的比较

2.3 两组大鼠 BLA、DZ 电活动基础值的比较 对两组大鼠两核团前 20 min 基础记录数据分析显示,模型组大鼠的 BLA 基础平均放电频率 1.99 Hz, 显

著高于对照组的 1.69 Hz($P<0.01$, 图 2A) 而两组比较 DZ 的放电频率变化不明显(图 2B) 。BLA 和 DZ 核团放电频率的相关系数在对照组大鼠为 $r=0.685$ ($P=0.029$) 在模型组大鼠为 $r=0.823$ ($P=0.006$) 。

2.4 热刺激引起的反应

2.4.1 热刺激对两组大鼠 BLA、DZ 放电频率的影响 在热刺激后,对两组大鼠进行 BLA、DZ 放电频率直方图分析,结果显示对照组有 8 只、模型组有 7 只大鼠出现刺激后两核团放电频率增高。对诱发反应大鼠的热刺激前 2 min、峰反应时及峰反应后 2 min 的核团放电频率进行统计学分析显示(图 3) , 两组大鼠反应时 BLA、DZ 放电频率相对刺激前有明显增加($P<0.01$) ,对照组 BLA 反应后相对反应时放电频率恢复($P<0.01$) ,而模型组 BLA 反应后并未恢复,频率仍较刺激前高($P<0.05$) 。将峰反应时与刺激前放电频率之比记作反应的放电频率变化率,将两组大鼠热刺激引起的放电频率变化率进行统计学分析,结果显示模型组反应时 BLA、DZ 放电频率变化率高于对照组($P<0.05$) 。



$\bar{x}\pm s, n=9, **P<0.01$ 。

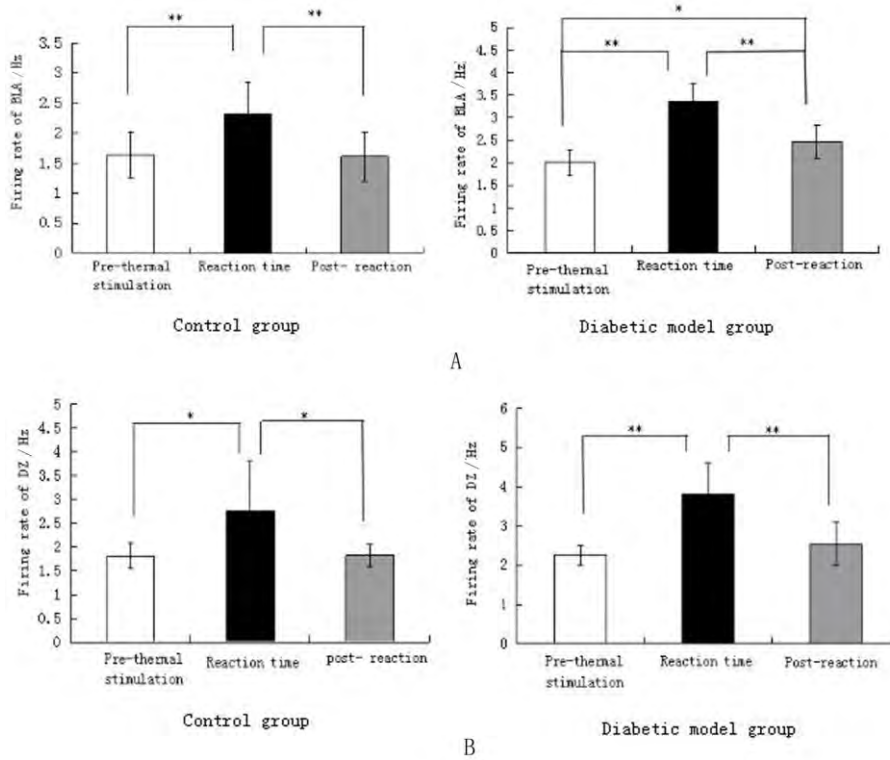
图2 两组大鼠 BLA(A) 、DZ(B) 基础放电频率的比较

2.4.2 热刺激对两组大鼠生理指标的影响 对两组大鼠热刺激前、反应时、反应后的心率、呼吸肌肌电频率进行分析,观察到两组大鼠均出现反应时较

刺激前心率及呼吸频率加快的现象(图 4A、B, $P<0.01$) 。且对照组中,反应后大鼠心跳加快后又恢复($P<0.01$) ,而在模型组中,热刺激心率未完全恢复

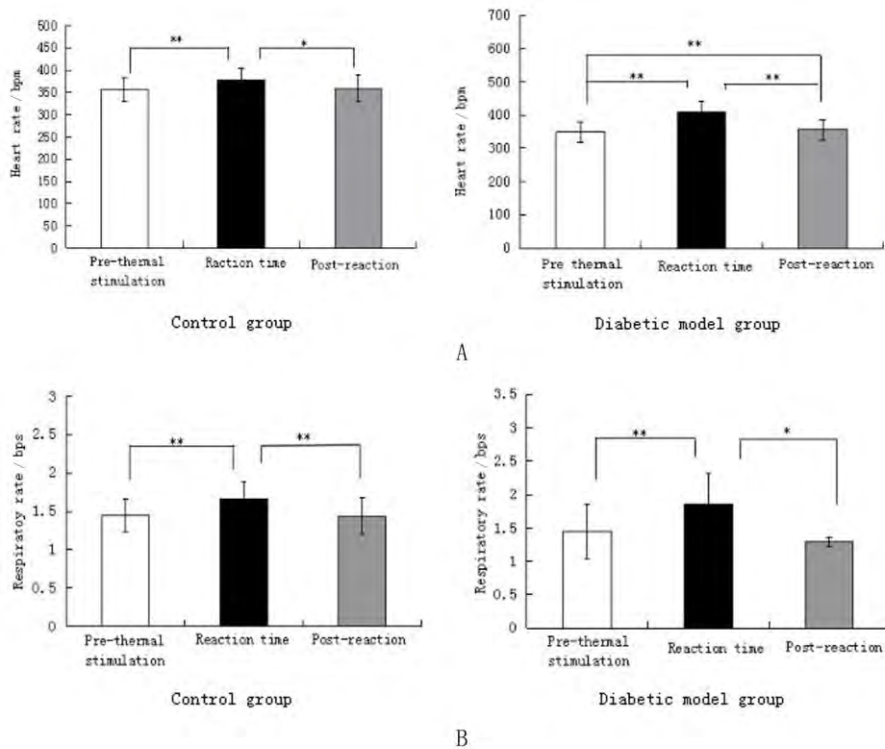
($P < 0.01$)。进一步分析两组大鼠刺激时的心率变化率及呼吸变化率,模型组的心率变化率及呼吸变

化率均大于对照组($P < 0.01$)。



$\bar{x} \pm s$ 对照组 $n=8$, 模型组 $n=7$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图3 热刺激对两组大鼠 BLA (A)、DZ (B) 放电频率的影响



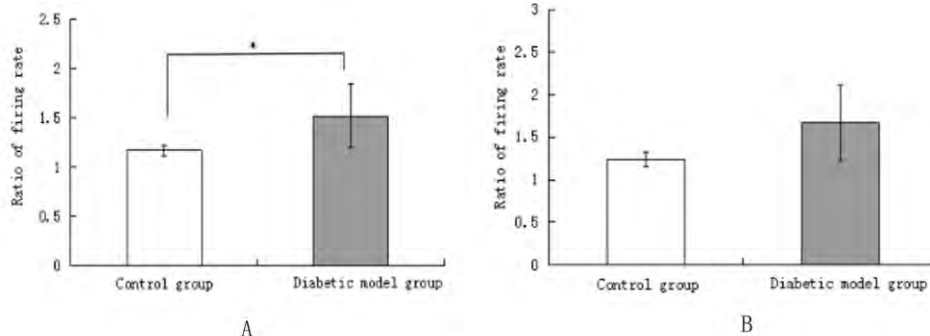
$\bar{x} \pm s$ 对照组 $n=8$ 模型组 $n=7$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图4 热刺激对两组大鼠心率 (A)、呼吸频率 (B) 的影响

2.5 夹尾刺激引起的反应

2.5.1 夹尾刺激对两组大鼠 BLA、DZ 放电的影响

在夹尾刺激后,分析两组大鼠核团放电频率直方图,结果显示对照组有 7 只、模型组有 8 只大鼠出现刺激后两核团放电频率增高的现象。对诱发反应大鼠的夹尾刺激前 2 min、峰反应时及峰反应后 2 min



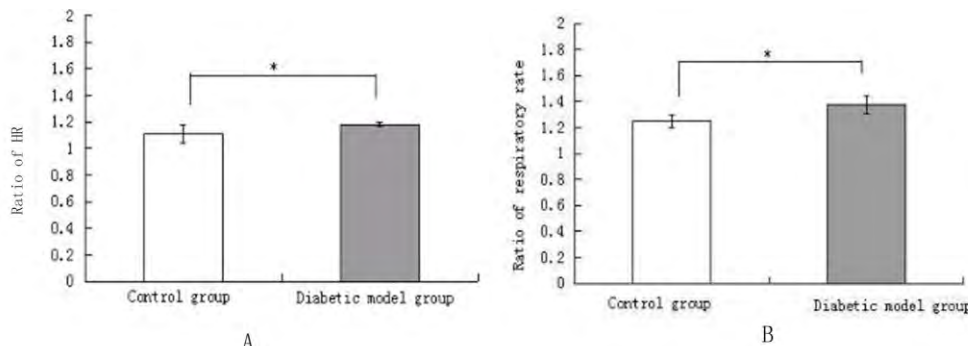
$\bar{x} \pm s$, 对照组 $n=7$, 模型组 $n=8$, * $P<0.05$ 。放电频率变化率=反应时放电频率/刺激前放电频率。

图 5 夹尾刺激两组大鼠 BLA(A)、DZ(B) 放电频率变化率的比较

2.5.2 夹尾刺激对两组大鼠生理指标的影响

对两组大鼠夹尾刺激前、刺激时、刺激后的心率、呼吸肌肌电频率进行分析,结果显示,两组大鼠均出现刺

激时较刺激前心率及呼吸频率加快(P 均 <0.01)。模型组的心率变化率及呼吸变化率均大于对照组(图 6 $P<0.01$)。



$\bar{x} \pm s$, 对照组 $n=7$, 模型组 $n=8$, * $P<0.05$ 。变化率=刺激时数值/刺激前数值。

图 6 夹尾刺激两组大鼠心率(A)、呼吸肌肌电频率(B) 变化率的比较

3 讨论

本实验采用注射链脲霉素(STZ) 损伤胰岛 β 细胞的方法来诱导糖尿病。相较于其他造模方式,此方法具有稳定、快速、组织毒性相对较小等优点^[5]。同时造模过程中需注意,STZ 易见光分解,配置溶液时应快速完成,且配置完后置于避光容器中,将容器置于冰水混合物中,减少药效损失。注射后立即将大鼠倒立,有利于药物流向位置较低的胰腺部位,可直接与胰腺接触,破坏胰岛,提高造模成功率^[8]。本实验采用的是 SD 大鼠,有实验表明 SD 大鼠对 STZ 的抵抗力强于 Wistar 大鼠^[9],同时给药后需加强饲养,勤换垫料,采完血后采血部位涂抹抗生素软膏,防止感染,所以试验中模型组大鼠的死亡率较低。本实验在注射 STZ 后测得随机血糖 >16 mmol/L,这也与文献报道中测得的大鼠空腹血糖检测相

近^[9-10]。

由于机械刺激和热刺激对感受器有抑制或致敏作用^[5],这会导致后续的无论是甩尾反应还是核团记录时产生误差,此作用依赖于两次刺激的时间间隔,完全恢复需要 10 min 以上,故本实验光热刺激时间间隔为 10 min,核团记录时刺激间隔为 20 min。此外,有研究表明同一大鼠夜间疼痛阈值明显高于白天,上午和下午的痛阈也存在差异^[11]。故本实验的光辐射热甩尾反应检测定于上午 8 点至 10 点进行。大部分的文献报道都指出:注射 STZ 1 周后,大鼠机械痛阈和热痛阈开始下降^[12],本实验中,注射 STZ 3 周后,在各光热刺激强度下,模型组大鼠甩尾反应潜伏期均明显低于对照组,与国外相应报道^[12-13]一致,表明糖尿病神经病理性痛大鼠的痛反应显著敏化。(下转第 417 页)

4 结论

在药物研究领域,目前常用概率单位法^[13]、线性回归法^[14]、曲线拟合等方法来研究非线性量-效关系,但这些方法使用较为复杂,且条件限制较多,实验数据在线性与非线性的转换过程中,不能保存原始数据的变化特征,丢失各数据点的曲线特征,同时,使用统计学方法处理数据量较少的实验数据,会导致估算误差较大。因此,采用 Thiele 型连分式插值法分析药物作用量-效关系,不仅逼近程度高,而且更是一种运算简单、效果显著且易于掌握的新方法。

【参考文献】

[1] 吕圭源.药理学[M].北京:中国中医药出版社,2009:7.
 [2] 肖爱玲.非线性最小二乘法的算法[J].数学理论与应用,2004,24(2):86-90.
 [3] 顾兵,张政,李玉萍,等.半数致死剂量及其计算方法概述[J].中国职业医学,2009,36(6):506-511.
 [4] 檀结庆.连分式理论及其应用[M].北京:科学出版社,2007:30-120.

(上接第413页)

本实验采用脑内双核团细胞外记录和多项生理指标同步记录技术,既可检测在伤害性刺激时脑内痛感觉代表区和痛情绪代表核团的放电频率,还能将反映情绪反应的多项生理指标进行同步分析,构成了痛觉的综合性心理生理学记录和分析系统^[6-7]。结果表明,模型组大鼠 BLA 的基础放电频率高于对照组,DZ 无显著差异。可以看出,与痛情绪相关的核团 BLA 的兴奋性增高。而在对于热刺激的反应中,对照组 BLA 反应后放电频率恢复,而模型组 BLA 反应后并未恢复,频率仍较刺激前高。这表明,神经病理性疼痛大鼠在热刺激时诱发了 BLA 更为长时程的放电反应。与之相应的是对照组中,热刺激后大鼠心跳加快后又恢复,而在模型组中,热刺激心率均未完全恢复。由此推测热刺激引起了神经病理性痛大鼠更为强烈及持久的痛情绪反应。而在夹尾刺激引起的反应中,两组大鼠反应时 BLA、DZ 放电频率较刺激前有明显增加,模型组 BLA 放电频率变化率高于对照组,DZ 放电变化率则相似。这表明糖尿病神经病理性疼痛大鼠在夹尾刺激时更易诱发明显的 BLA 放电变化。据此推测,在大鼠糖尿病神经病理性疼痛中,处理痛情绪的中枢对刺激可能更加敏感,反应时间也 longer。

【参考文献】

[5] LU DAWEI, SONG ZEXI. Some new continued fraction estimates of the Somos' quadratic recurrence constant [J]. Journal of Number Theory, 2015, 155(10): 36-45.
 [6] LISA LORENTZEN. A convergence theorem for random continued fractions [J]. Journal of Approximation Theory, 2015, 197(9): 1-8.
 [7] 朱功勤,顾传青,檀结庆.多元有理逼近方法[M].北京:中国科学出版社,2007:10-91.
 [8] 许金鹏,张慧慧,李朝品,等.原卞啉钠体外对人肝癌细胞株 SMMC-7721 细胞的抑制作用[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(18):173-178.
 [9] 李庆扬,王能超,易大义.数学分析[M].5版.北京:清华大学出版社,2008:79-81.
 [10] 周志丹.回归函数的有理逼近模型分析与研究[J].数学的实践与认识,2004,34(7):113-117.
 [11] 杨宝峰.药理学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:22-24.
 [12] 项赞飏.构造矩阵有理插值函数降阶的方法[J].合肥工业大学学报(自然科学版),2010,33(8):1277-1280.
 [13] 赵劲松,于书霞.利用概率单位法估算 EC50 的研究[J].生态毒理学报,2010,5(3):421-425.
 [14] 李翠萍,吴民耀,王宏元.3种半数致死浓度计算方法之比较[J].动物医学进展,2012,33(9):89-92.

[1] 韩济生.疼痛学[M].北京:北京大学出版社,2012:2-61.
 [2] BALIKI MN, BARIA AT, APKARIAN AV. The cortical rhythms of chronic back pain [J]. J Neurosci, 2011, 31(39): 13981-13990.
 [3] 周强,李起鸿,杨柳,等.大剂量糖皮质激素诱导兔股骨头坏死的研究[J].第三军医大学学报,2000,22(3):249-252.
 [4] COURTEIX C, ESCHALIER A, LAVARENNE J. Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain [J]. Pain, 1993, 53(1): 81-88.
 [5] 王群,王清秀,冉然,等.糖尿病神经病理性痛大鼠模型的制备[J].邵阳医学院学报,2009,28(3):240-243.
 [6] 汪伟伟,刘菊,蒋雪丽,等.不同伤害性刺激致大鼠痛感觉与痛情绪的比较[J].生命科学研究,2014,18(5):411-417.
 [7] 刘伟,汪伟伟,黄军,等.大鼠脑内双核团电活动与多项生理指标的同步记录技术[J].皖南医学院学报,2013,32(5):423-429.
 [8] 王太成,任大力,陈启龙.链脲佐菌素诱导 1 型糖尿病大鼠模型方法改进[J].新疆医科大学学报,2010,33(5):499-500.
 [9] 郭学军,邹移海,吴凌,等.链脲佐菌素诱导 1 型糖尿病大鼠模型的影响因素探讨[J].动物医学进展,2008,29(4):1-5.
 [10] 蒋升,谢自敬,张莉.链脲佐菌素诱导 1 型糖尿病大鼠模型稳定性观察[J].中国比较医学杂志,2006,16(1):16-18.
 [11] QUATTRINI C, TESFAYE S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2003, 29(Suppl 1): s2-8.
 [12] COURTEIX C, BARDIN M, CHANTELAUZE C, et al. Study of the sensitivity of the diabetes-induced pain model in rats to a range of analgesics [J]. Pain, 1994, 57(2): 153-160.
 [13] FOX A, EASTWOOD C, GENTRY C, et al. Critical evaluation of the streptozotocin model of painful diabetic neuropathy in the rat [J]. Pain, 1999, 81(3): 307-316.