

中药天然产物在疼痛管理中应用的研究进展

唐铭泽, 申圳, 高天乐*, 韩燕星, 蒋建东

(中国医学科学院 北京协和医学院药物研究所 天然药物活性物质与功能国家重点实验室,
北京 100050)

[摘要] 疼痛是最普遍的健康问题之一。目前用于治疗疼痛的药物主要为抗惊厥药、三环类抗抑郁药和阿片类药物。然而,在应用过程中均存在治疗效果有限,有较严重不良反应问题。近年来,对于中草药中具有镇痛活性天然成分的研究愈加广泛,以生物碱类化合物、香豆素类化合物、黄酮类化合物、萜类化合物为代表的一系列天然成分均表现出了良好的镇痛活性,并且在对于其镇痛机制的进一步研究中发现大部分天然产物均具有多靶点的镇痛机制,能够从阻断离子通道,调节相关受体,抗炎,抗氧化等多方面发挥镇痛效果。除此之外,许多传统中药组方在临床应用中也显示出良好的镇痛能力,且同样通过多重复杂的镇痛机制产生作用。“药物云”(dCloud)理论能够更好地描述二者的作用机制。dCloud从2个维度展示了多靶点镇痛药的完整治疗谱,即直接抑制疼痛信号的“直接作用”,以及针对疼痛根源的“背景功效”。笔者针对截至目前在中草药中发现的具有镇痛作用的天然成分,以及临床上具有良好镇痛效果的中药组方的镇痛功效及潜在机制做出归纳总结,以期从中医药中寻找新型镇痛药物提供新的依据。

[关键词] 中医药;疼痛;镇痛;中药复方;天然产物

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)24-0260-13

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231103

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230530.1408.004>

[网络出版日期] 2023-05-31 13:30:41

Application of Natural Ingredients of Traditional Chinese Medicine in Pain Management: A Review

TANG Mingze, SHEN Zhen, GAO Tianle*, HAN Yanxing, JIANG Jiandong

(State Key Laboratory of Bioactive Substances and Function of Natural Medicine, Institute of Materia Medica,
Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

[Abstract] Pain is one of the most prevalent health problems. Current medications for pain are mainly anticonvulsants, tricyclic antidepressants, and opioidergic drugs. However, their therapeutic effectiveness is limited during application, and some even have severe side effects. In recent years, research on natural ingredients from Chinese herbal medicine has been extensively conducted for their analgesic activities. A series of natural ingredients represented by alkaloids, coumarins, flavonoids, and terpenoids have shown great analgesic activity, and further studies on their analgesic mechanism have found that most natural products have multi-target analgesic mechanisms. It can exert analgesic effects by blocking ion channels, regulating related receptors, or inducing anti-inflammatory or antioxidant effects. In addition, many traditional Chinese medicine (TCM) formulas have shown great analgesic ability after clinical application and have multiple complex analgesic mechanisms. The drug cloud (dCloud) theory can better describe the mechanisms, and it can represent the complete therapeutic spectrum of multi-target analgesics from two dimensions, namely the "direct efficacy"

[收稿日期] 2023-03-15

[基金项目] 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2022-I2M-016,2022-I2M-JB-012,2019-I2M-5-055)

[第一作者] 唐铭泽,硕士,从事神经药理学研究,E-mail:tangmz1998@163.com

[通信作者] *高天乐,博士,副研究员,从事神经药理学研究,E-mail:tl_gao@163.com

that directly inhibits pain signals and the "background efficacy" that targets the root causes of pain. The authors summarized the research progress of natural ingredients with analgesic effects found in Chinese herbal medicine so far, as well as the analgesic efficacy and potential mechanisms of TCM formulas with great analgesic effects in clinical applications, so as to provide a new basis for searching for new analgesic drugs from TCM.

[Keywords] traditional Chinese medicine; pain; analgesic; Chinese herbal compound; natural ingredients

疼痛是一种令人痛苦的经历,与实际或潜在的组织损伤有关,包括感觉、情绪、认知和社会成分^[1]。疼痛不仅是临床最常见的症状之一,而且慢性疼痛已被公认为严重危害健康的一类疾病。在全球范围内,据估计每年有1/5的成年人将遭受疼痛病症的困扰,另外1/10的成年人被诊断患有慢性疼痛^[2]。在中国,慢性疼痛影响了大约4亿患者,患者人群分布广泛,没有特定地域聚集特点^[3]。然而,只有不到60%的患者会主动寻求治疗,接受治疗的患者中只有20%患者的疼痛得到了充分缓解^[3-4]。

目前,疼痛的治疗依赖于抗惊厥药、三环类抗抑郁药和阿片类药物。但是在应用过程中存在许多问题:抗惊厥药物产生的治疗效果并不理想^[5-6],且近年来关于神经系统和全身不良反应的报道增多^[7];三环类抗抑郁药对症状改善的效果有限^[8],同时抗胆碱能不良反应(包括镇静、嗜睡、口干和便秘)明显^[9];阿片类药物在使用时会产生严重的不良反应,包括耐受性、依赖性和成瘾性,这限制了阿片类药物的长期使用^[10-12]。因此,寻找不良反应小、安全性高、效果稳定的新型镇痛药物,已成为迫切的需要。

中医对于镇痛方面的研究由来已久。多年以来,研究人员从多种传统中药中分离出多种有镇痛活性的天然成分,其中许多已被开发成镇痛药物用于临床。同时不少中医传统组方也对多种急、慢性疼痛显示出良好的镇痛疗效。

在对中药天然产物及中医传统组方的镇痛机制的归纳过程中,发现二者展现出了与传统镇痛药物单一作用靶点不同的多靶点机制,为对此做出更好的解释,本文中引入了“药物云”(dCloud)的概念^[13],从药物针对症状的“直接作用”和对疼痛根源的“背景作用”两方面出发,总结归纳药物的镇痛功效及潜在作用机制,以期从中医药中寻找新型镇痛药物提供新的依据。

1 疼痛机制与“药物云”理论

1.1 疼痛机制复杂 疼痛具有多方面的症状,其根源复杂。疼痛的形成通常始于损伤、手术、炎症或

损害神经系统感觉回路的疾病。这些损伤诱导神经递质、脂质介质、补体系统片段、神经营养因子、细胞因子和趋化因子等的释放^[14]。若上述情况没有得到妥善处理,会引起局部炎症,使外周伤害感受器敏感,从而引起外周敏化^[14]。敏化的初级传入神经释放神经递质(包括谷氨酸、P物质、降钙素基因相关肽和脑源性生长因子),这些递质逐渐累积在脊髓和大脑中,引起一种称为中枢敏化的神经元过度活跃状态。在这种状态下,可能会发生自发性疼痛,并且无害的机械压力可能会被放大为无法忍受的疼痛信号^[15]。在认知功能方面,持续的疼痛会产生焦虑,在某些情况下会导致抑郁症,并伴有神经传递和皮质重建失调的病理征兆^[16]。从长远来看,还可能出现肌肉痉挛和功能失调的症状,导致机体功能障碍,进一步降低患者的生活质量。

1.2 “药物云”理论 疼痛的复杂机制决定了只针对一种特定分子靶点的单靶点药物往往不能对疼痛产生较好的治疗效果。而在对中药天然产物及中医传统组方的研究中发现,其往往具有多方面的镇痛作用机制,可以从多靶点对疼痛进行治疗。为了更好地理解中药天然产物及中医传统组方的综合镇痛特性,引入了“药物云”的概念^[13]。“药物云”是指药物激活的能够导致末端分子事件的生物通路和信号网络的集合,包括2个主要效应,即对通过指定药物靶点治疗症状的“直接作用”和针对疼痛根源的“背景作用”。

1.2.1 直接作用 镇痛的直接作用是指药物直接作用于周围神经系统(PNS)和中枢神经系统(CNS)的伤害感受器或疼痛传递网络,直接抑制疼痛信号。典型的直接作用可以通过抑制离子通道来实现,例如阻断电压门控钠通道或瞬时受体电位(TRP)通道^[17],尤其是瞬时受体电位V1(TRPV1)。也可通过调节突触传递相关受体的表达来产生直接的镇痛作用,例如通过激活多巴胺^[18]、 γ -氨基丁酸(GABA)^[19]和乙酰胆碱^[20]等神经递质的受体来产生镇痛效果。同时也可通过下调嘌呤能P2离子型(P2X)受体,尤其是P2X3亚型^[21],以及N-甲基-D-天

冬氨酸(NMDA)受体的表达^[22]来产生直接的镇痛作用。此外阿片类 μ 受体的活化/磷酸化也被认为是中药天然产物及传统组方诱导直接镇痛作用的一种形式^[23]。

1.2.2 背景作用 镇痛的背景作用是指药物逆转慢性疼痛根本原因的能力,包括抑制炎症和氧化应激,抑制小胶质细胞/星形胶质细胞活化,恢复兴奋性和抑制性神经传递之间的平衡。

神经系统炎症是慢性疼痛的根本原因之一。在局部炎症情况下,免疫细胞(例如小胶质细胞)会释放炎症介质,例如肿瘤坏死因子(TNF),使伤害感受器敏感^[24],并产生持续性疼痛。同时也有研究表明,TNF中和抗体可以抑制慢性疼痛^[25]。因此,抗炎是镇痛背景作用的一种可能机制。

氧化应激通过加剧炎症和神经病变而有助于慢性疼痛的形成和维持^[26]。在疾病进展过程中,活性氧(ROS)在中枢神经系统中积累,随后激活NMDA受体,从而促进中枢敏化。在治疗中清除ROS可以逆转这一进程,并减少由神经损伤引起的异常性疼痛^[27]。此外,超氧化物歧化酶类似物通过消除ROS也可以显示出类似的治疗效果^[28]。因此,可以通过抑制氧化应激作用产生镇痛效果。

神经胶质细胞在疼痛的发生,维持及疼痛信号传导中扮演的了重要角色。小胶质细胞是脊髓和大脑的常见巨噬细胞,脊髓小胶质细胞与神经损伤后神经性疼痛的发病机制有关^[29]。小胶质细胞的活化会导致炎症因子如TNF、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-18(IL-18)和脑源性生长因子的产生和释放增加,以及导致环加氧酶(COX)的表达增加和前列腺素E₂(PGE₂)的合成增加^[30]。这些神经调节因子可以调控兴奋性和抑制性突触传递,最终增强疼痛信号向大脑的传递。星形胶质细胞执行多种重要功能,例如神经递质循环、血脑屏障的形成、细胞外离子浓度的调节和突触传递的调节。神经损伤会导致星形胶质细胞发生多种变化,从而导致疼痛加剧^[31]。激活后的神经胶质细胞会产生炎症因子,显著提高环境谷氨酸水平,调节小胶质细胞中的谷氨酸转运蛋白^[30],进一步增强突触后谷氨酸受体如 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体和NMDA受体的反应性,并提高次级神经元的兴奋性,最终导致中枢敏化,从而促进持续的疼痛状态^[32]。因此,可以通过抑制神经胶质细胞的活化来产生镇痛效果。

兴奋性和抑制性神经递质(包括谷氨酸、多巴

胺、血清素和GABA等)在痛觉的传递与调节中发挥着重要作用^[33]。这些神经递质与不同通道的相关受体相互作用,在突触前和突触后神经元末端产生相应的兴奋性或抑制性作用,对后续通路进行调节^[34]。当慢性疼痛发生时,患者体内兴奋性和抑制性神经传递之间会产生失调的现象^[35]。中枢神经系统中发生的神经递质失调极为有害,甚至会导致皮质重建^[36]。皮质重建过程通常会对感觉系统产生深远的影响,并导致焦虑和抑郁等症状^[37]。因此,恢复神经递质的稳态是治愈慢性疼痛根源的关键。

2 中药中发现的天然成分

2.1 生物碱类

2.1.1 延胡索乙素 延胡索为罂粟科植物延胡索*Corydalis yanhusuo*的干燥块茎,是常用的中草药之一,具有活血散瘀、利气止痛的功能。延胡索乙素是延胡索的有效成分之一^[38],属于异喹啉类生物碱^[39],在多种疼痛模型(福尔马林实验^[40]、骨癌痛模型^[41]、坐骨神经慢性压迫(CCI)模型^[40]和奥沙利铂诱导神经痛模型^[42])中均表现出显著的镇痛作用。

对延胡索乙素的镇痛机制研究显示,延胡索乙素通过激动D1多巴胺受体,拮抗D2多巴胺受体产生直接的镇痛作用^[18]。此外也有研究显示低剂量的延胡索乙素可通过激活GABA_A受体显著降低小鼠的焦虑表现^[43]。此外延胡索乙素还可通过抑制促炎介质如TNF、IL-1 β 和IL-18的产生^[41,44]及减少氧化应激的产生来起到镇痛效果^[45]。在骨癌疼痛模型中延胡索乙素可以抑制肿瘤细胞侵入诱导的小胶质细胞活化,从而减轻骨癌疼痛^[41]。同时有研究显示延胡索乙素能够重建兴奋性及抑制性神经递质之间的平衡,显著降低脑缺血小鼠脑内谷氨酸浓度和谷氨酸/GABA值^[46],这可能为延胡索乙素的镇痛作用提供了背景效应。

2.1.2 苦参碱 苦参碱是一种从中药苦参中纯化出的喹啉类生物碱。苦参为豆科槐属植物苦参*Sophora flavescens*的干燥根,最早见于《神农本草经》,味苦,性寒,具有缓解风湿、明目、滋补肝胆等作用^[47]。现代药理学研究发现,苦参碱可在包括甩尾实验^[48]、醋酸扭体实验^[49]、CCI模型^[50]和长春新碱诱导神经疼痛模型^[51]等多种疼痛模型中产生镇痛作用。

苦参碱可通过多重机制产生镇痛作用:苦参碱可突触前激活CNS中的乙酰胆碱受体^[52]。其还可以激活 κ 阿片受体和 μ 阿片受体,对疼痛症状产生

直接作用^[48]。同时苦参碱通过抑制炎症细胞因子如TNF、IL-1 β 、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-8(IL-8)的产生而表现出抗炎特性^[53-54];还减弱了长春新碱诱导的氧化应激,具体表现为丙二醛(MDA)、总抗氧化能力和总钙的降低^[54];并且苦参碱促进了抑制性神经传递,同时降低了谷氨酸毒性^[55],在电击诱发癫痫模型中苦参碱通过调节中枢神经系统中的GABA和谷氨酸水平来产生抗癫痫作用。苦参碱在这3方面的作用为其产生直接的镇痛作用提供了良好的背景效应。

2.1.3 青藤碱 青风藤为防己科植物青藤 *Sinomenium acutum* 的干燥藤茎,是治疗风湿的传统中药。《本草纲目》中记载青风藤:“治风湿流注,历节鹤膝,麻痹瘙痒,损伤疮肿,入酒药中用”^[56]。青藤碱是从青风藤提取出的生物碱单体,是青风藤发挥药效的主要活性成分。青藤碱的药理特征包括免疫抑制、改善关节炎和预防肝炎^[57]。此外,有证据表明青藤碱具有广泛的镇痛作用,包括福尔马林诱导的疼痛^[58]、完全弗氏佐剂(CFA)诱导的炎症性疼痛^[59-60]、风湿性关节炎疼痛^[61]、切口疼痛^[62]、癌症骨转移引起的疼痛^[63]及外周和中枢神经痛^[64]。

青藤碱通过多重复杂的机制产生镇痛作用,LEE等^[58]的研究中通过小鼠背根神经节(DRG)神经元的全细胞膜片钳记录显示青藤碱可以剂量依赖性地降低电压门控钠电流,从而减少外周的疼痛信号输入。此外,使用GABA_A受体拮抗剂荷包牡丹碱可以阻断青藤碱的镇痛作用,说明青藤碱的镇痛作用可以通过激活GABA_A受体介导^[19]。并且青藤碱能够下调DRG中P2X3受体的表达,从而抑制糖尿病神经性疼痛^[21]。

同时,青藤碱还可以显著降低与炎症相关的各种因子的表达,包括p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、原癌基因蛋白(c-fos)、磷酸化CaM依赖性蛋白激酶II(p-CAMK II)、COX-2、磷酸化环磷腺苷反应元件结合蛋白(p-CREB)、Toll样受体4(TLR4)和白细胞介素-17(IL-17)^[63,65]。ZHANG等^[66]和ZHANG等^[67]发现青藤碱可上调核因子E₂相关因子2(Nrf2)和还原型辅酶II(NADPH),从而减少ROS的产生,产生抗氧化活性,发挥神经保护作用。而且,通过抑制受体酪氨酸激酶2(JAK2)/信号转导和转录激活子3(STAT3)^[63]或p38 MAPK^[65]信号通路,青藤碱可抑制小胶质细胞/星形胶质细胞的活化,从而减少炎症介质和腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)的产生。此外,青

藤碱还具有下调中枢神经系统细胞外液中过量谷氨酸水平的能力,有助于重建神经损伤大鼠兴奋性和抑制性神经传导的平衡^[68]。以上作用均体现了青藤碱镇痛的背景效应。

2.1.4 马钱子碱 马钱子 *Strychnos nuxvomica* 是传统的镇痛中药之一,马钱子碱是从马钱子中分离出来的发挥主要镇痛作用的成分^[69]。马钱子碱在包括热板实验,醋酸扭体实验,福尔马林实验,角叉菜胶炎性疼痛模型,佐剂性关节炎模型^[70],甩尾实验和CCI模型等的多种模型上都表现出良好的镇痛作用^[17]。电生理结果表明,马钱子碱可以通过同时抑制河豚毒素敏感钠通道和河豚毒素耐药钠通道,实现直接抑制DRG神经元兴奋性^[17],从而产生镇痛作用。除此之外,马钱子碱还可以显著抑制炎症组织中PGE₂的释放,降低乙酸诱导的血管通透性和CFA诱导的关节炎大鼠血浆中6酮前列腺素F_{1 α} (6-keto-PGF_{1 α})的含量^[70],产生抗炎作用,为镇痛提供良好的背景效应。

2.1.5 川芎嗪 川芎嗪是从川芎 *Ligusticum chuanxiong* 中纯化出的生物碱类化合物^[71]。川芎作为传统中药有着悠久的历史(用于改善血液循环,保护心脑血管系统)^[72]。现代药理学研究中发现川芎嗪还具有抗炎、抗氧化、神经保护、抗纤维化、抗菌和抗损伤等作用^[73]。

在对川芎嗪镇痛作用机制的研究中发现川芎嗪可以通过抑制初级传入神经中P2X3受体的表达来产生镇痛作用^[74]。同时川芎嗪还表现出了抗炎活性,通过选择性抑制c-Jun氨基末端激酶(JNK)活性,降低基质金属蛋白酶-2/9(MMP-2/9)的表达,在CCI模型中产生镇痛作用^[75]。并且川芎嗪可以抑制JAK/STAT3通路,逆转CCI大鼠模型中TNF、IL-1 β 和白细胞介素-2(IL-2)的升高,从而产生镇痛作用^[76]。除此之外川芎嗪还表现出了抗氧化应激^[77],抑制神经胶质细胞活化的能力^[75,78],并且川芎嗪能够通过增加GABA水平,降低CNS中的谷氨酸水平,来产生神经保护活性并重建兴奋性和抑制性神经传导的平衡^[77,79],以上作用均为川芎嗪的镇痛能力提供了背景效应。

2.2 非生物碱类

2.2.1 香豆素类 香豆素是一种具有苯并 α -吡喃酮母核的内脂化合物,在自然界中分布广泛。香豆素及其衍生物具有广泛的药理活性,如抗癌、抗菌、抗炎、抗氧化、抗病毒及抑制酪氨酸酶等^[80]。除上述作用之外,一些香豆素类化合物还表现出镇痛的

生理活性。

张薇等^[81]对中药祖师麻的3种基源植物黄瑞香 *Daphne giraldii*、陕甘瑞香 *D. tangutica* 和结香 *Edgeworthia chrysantha* 进行了化学成分分离,并且进行了系统的化学和药理学的比较研究。使用小鼠的醋酸扭体模型对分离得到的成分进行镇痛活性筛选,发现7-羟基香豆素、结香素、结香苷A和结香苷C具有显著的镇痛活性。

蛇床子素是从中药蛇床子 *Cnidium monnieri* 中提取出的一种天然香豆素类化合物。《神农本草经》记载蛇床子性温,味苦,具有“温肾助阳、祛风、燥湿、杀虫之功效”^[82]。现代药理学研究显示蛇床子素能够产生良好的镇痛作用。在易智华等^[83]的研究中,蛇床子素能够下调DRG神经元中P2X3受体,抑制相关信号通路与炎症反应,减轻周围神经痛。同时蛇床子素也显示出了较好的抗炎活性,其可以通过抑制脊髓背角趋化因子(CXC基序)配体1(CXCL1)/趋化因子(CXC基序)受体2(CXCR2)的表达^[84]及抑制脊髓背角磷酸化细胞外调节蛋白激酶(pERK)的活化,从而下调COX-2 mRNA的表达^[85],从而产生镇痛作用。蛇床子素还可以降低氧化应激,具体表现为超氧化物歧化酶(SOD)活性降低,MDA含量增加^[86],展现了镇痛的背景效应;并且可以通过抑制脊髓小胶质细胞活化缓解乳腺癌转型诱导的骨癌痛^[87]。

欧前胡素是从中药白芷 *Angelica dahurica* 中分离出的线型呋喃香豆素,具有明显的镇痛作用,能明显抑制热板、醋酸所致小鼠疼痛^[88]。CHEN等^[89]在研究中发现,欧前胡素是TRPV1通道的弱激动剂,可以通过激动该通道产生镇痛作用。欧前胡素还可阻断TNF介导的ROS/磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/NF- κ B通路激活^[90],产生抗炎作用;BUDZYNSKA等^[91]发现欧前胡素还可以抑制尼古丁在小鼠海马组织和皮层中诱导的氧化应激指标的改变,如谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、SOD、MDA,为欧前胡素提供了镇痛的背景效应。

2.2.2 黄酮类 黄酮类化合物是以两端芳香环为基本骨架,中间以C3链互相连结而成的一种天然化合物^[92]。黄酮类化合物具有抗肿瘤、抗氧化、清除自由基和抗辐射等多种生理活性^[93]。此外,据报道,许多黄酮类化合物还具有抗炎镇痛作用。

槲皮素是一种多羟基黄酮类化合物,广泛存在于多种中草药中^[94]。现代药理研究表明槲皮素在CCI模型和链脲佐菌素诱导的糖尿病性神经性疼痛

模型中均表现出了良好的镇痛作用^[95-96]。对于镇痛作用的机制研究显示阿片受体参与了槲皮素的抗伤害作用^[96]。并且CALIXTO-CAMPOS等^[97]对于槲皮素减轻小鼠癌痛的研究显示,槲皮素可以抑制炎症因子IL-1 β 和TNF的产生,降低中性粒细胞募集和氧化应激。

牡荆素又名牡荆苷,是一种C糖基化的黄酮类化合物,是中草药山楂 *Crataegus pinnatifida* 中主要的活性成分之一,也存在于如牡荆子、木豆叶、淡竹叶等多种中草药中^[98]。DEMIR等^[99]对牡荆素的镇痛活性进行了首次研究,通过热板和尾夹实验评估了其通过中枢介导的镇痛作用,并且通过醋酸诱导的扭体实验评估了其通过外周介导的镇痛作用。牡荆素的镇痛机制主要体现在抗氧化作用及对阿片受体的调节上。王治宝等^[100]发现牡荆素具有提高小鼠血清及组织SOD、过氧化氢酶(CAT)、GPX活性和降低小鼠组织MDA含量的作用,揭示了牡荆素具有较好的抗氧化功效。并且在研究中发现牡荆素的镇痛作用可以被 δ 、 μ 和 κ 阿片受体拮抗剂逆转,显示这3种阿片受体参与了牡荆素镇痛作用的生成^[99]。

薯蓣皂苷是一种半合成类黄酮,是传统中药穿山龙(穿龙薯蓣) *Discorea nipponica* 中的主要成分^[101]。现代药理学研究显示薯蓣皂苷有多种药理学作用,如抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抑制肝脏纤维化等。此外也有对薯蓣皂苷镇痛活性的研究。BERTOZZI等^[102]发现薯蓣皂苷在CCI诱导的神经性疼痛模型中可以起到良好的镇痛作用,并且这种作用是通过抑制脊髓细胞因子,如IL-1 β 、TNF和白细胞介素-33(IL-33)/肿瘤发生抑制蛋白2(ST2)和胶质细胞活化标志物胶质纤维酸性蛋白(GFAP),离子钙结合适配器分子-1(Iba-1)和少突胶质细胞转录因子2(Olig2)mRNA的表达来产生的。同时有证据表明薯蓣皂苷在中枢水平通过激动阿片受体和D2多巴胺能受体产生镇痛作用,在外周水平通过减少促炎细胞因子(TNF、IL-1 β 和IL-6)的生成,发挥镇痛作用^[103]。

2.2.3 萜类 萜类化合物,也称为异戊二烯类化合物,是最大的一类天然产物,具有超过55 000种结构多样化的已知化合物。萜类化合物具有广泛的生物学特性,包括抗癌、抗菌、抗病毒、镇痛、抗炎和抗寄生虫活性等^[104]。多样的生物学活性引起了研究者的广泛兴趣。

薄荷醇是植物薄荷 *Mentha haplocalyx* 中的成分

之一,属于单萜类化合物。薄荷醇在中低浓度下局部应用能够抑制热痛和辣椒素的刺激性,在高浓度下对冷痛也具有镇痛作用^[105]。PAN等^[106]对于薄荷醇的镇痛机制进行了研究,发现薄荷醇能够激活GABA_A受体,并且可以电压依赖性的方式阻断电压门控钠通道和电压门控钙通道,这为解释薄荷醇的中枢镇痛机制提供了帮助。此外,在涉及薄荷醇镇痛的外周机制的研究中,薄荷醇还被发现可以调节瞬时受体电位M8(TRPM8)和瞬时受体电位A1(TRPA1)通道,并且对TRPA1通道的调节具有双重机制:低浓度薄荷醇会引起强烈的通道激活,而更高的浓度则会导致可逆的通道阻滞^[107-108]。

天然冰片,也称为龙脑,为樟科植物樟*Cinnamomum camphora*的新鲜枝、叶经提取加工而成,是中医中经常使用的传统药物。ALMEIDA等^[109]使用多个小鼠实验模型(醋酸扭体实验、福尔马林实验、热板实验、握力实验及角叉菜胶诱导腹

膜炎模型)对冰片的抗炎镇痛作用进行了研究,发现冰片具有显著的中枢和外周镇痛活性,并且具有抗炎活性。此外,冰片也不会损害运动协调能力。对于冰片的镇痛作用机制的研究表明,冰片可通过增强由GABA_A受体介导的GABA能中枢神经传导,来改善机械性痛觉过敏^[110]。

芍药苷是中国传统中药芍药*Paeonia lactiflora*中的主要成分之一。中医学中芍药常被用作解痉、镇痛、通经,这也使芍药苷的镇痛作用备受关注。ZHANG等^[111]使用内脏痛觉过敏大鼠模型模拟内脏疼痛,发现芍药苷可明显缓解这种疼痛,并且在对其镇痛机制的研究中发现芍药苷可以通过腺苷A1受体抑制NMDA受体依赖性ERK通路的信号传导,以此产生镇痛作用。并且在另一项由该团队开展的研究中显示芍药苷的镇痛作用还可能与中枢神经系统中的κ阿片受体和α2肾上腺素能受体相关^[112],对中药镇痛天然成分进行了总结见表1。

表1 中药天然镇痛成分信息

Table 1 Analgesic information on natural compounds of traditional Chinese medicine

种类	单体名称	筛选模型	机制		参考文献
			直接作用	背景作用	
生物碱类	延胡索乙素	坐骨神经部分结扎(PSNL)模型、福尔马林实验、CCI模型、奥沙利铂诱导神经性疼痛模型、骨癌疼痛模型	激动D1多巴胺受体,拮抗D2多巴胺受体,激活GABA _A 受体	抑制TNF、IL-1β和IL-18产生,减少氧化应激的产生,抑制小胶质细胞活化,降低脑缺血小鼠中枢神经系统谷氨酸浓度及谷氨酸/GABA值	[40-46]
	苦参碱	CCI模型、醋酸扭体实验、甩尾实验、长春新碱诱导神经性疼痛模型	激活CNS中的乙酰胆碱受体,激活κ阿片受体和μ阿片受体	抑制TNF、IL-1β、IL-6和IL-8产生,减弱氧化应激,调节中枢神经系统中GABA和谷氨酸水平	[48-55]
	青藤碱	福尔马林实验、CFA诱导的慢性炎症疼痛模型、类风湿性关节炎疼痛模型、切口痛模型、骨癌疼痛模型、光化学诱导坐骨神经损伤模型、光化学诱导脊髓损伤模型	降低电压门控钠电流,激活GABA _A 受体,下调DRG中P2X3受体表达	降低炎症相关因子表达,上调Nrf2和NADPH,减少ROS产生,产生抗氧化活性,抑制小胶质细胞和星形胶质细胞活化,下调中枢神经系统细胞外液中过量谷氨酸水平,重建神经损伤大鼠兴奋性和抑制性神经传导的平衡	[58-68]
	马钱子碱	热板实验、醋酸扭体实验、福尔马林实验、角叉菜胶诱导炎性疼痛模型、CFA诱导的慢性炎症疼痛模型、甩尾实验、CCI模型	抑制河豚毒素敏感钠通道和河豚毒素耐药钠通道	抑制炎症组织中PGE ₂ 释放	[17,70]
	川芎嗪	CCI模型、角叉菜胶诱导炎性疼痛模型、切口痛模型	抑制初级传入神经中P2X3受体表达	选择性抑制c-Jun N-末端激酶活性,降低MMP-2/9表达,抑制JAK/STAT3通路,降低TNF、IL-1β和IL-2,减弱氧化应激,抑制神经胶质细胞活化,增加GABA水平,降低CNS中谷氨酸水平	[74-79]
非生物碱类	香豆素类	7-羟基香豆素、结香素、结香苷A、结香苷C	醋酸扭体实验	-	[81]
	欧前胡素	热板实验、醋酸扭体实验	TRPV1激动剂	阻断ROS/PI3K/Akt/NF-κB通路激活,降低氧化应激	[88-91]

续表 1

种类	单体名称	筛选模型	机制		参考文献
			直接作用	背景作用	
	蛇床子素	HIV gp120 诱导的周围神经病理痛模型、髓核致炎模型、骨癌痛模型	下调 DRG 神经元中 P2X3 受体表达	抑制脊髓背角 CXCL1/CXCR2 表达, 以及抑制脊髓背角 pERK 活化, 下调 COX-2 mRNA 的表达, 降低氧化应激, 抑制脊髓小胶质细胞活化	[83-87]
黄酮类	槲皮素	CCI 模型、链脲佐菌素诱导糖尿病性神经性疼痛模型	阿片受体参与	抑制 IL-1 β 和 TNF 产生, 降低中性粒细胞募集, 降低氧化应激	[95-97]
	牡荆素	热板实验、尾夹实验、醋酸扭体实验	激活 δ 、 μ 和 κ 阿片受体	降低氧化应激	[99-100]
	薯蓣皂苷	CCI 模型	激动阿片受体, 激动 D2 多巴胺受体	抑制脊髓细胞因子和胶质细胞活化标志物 mRNA 表达, 减少 TNF、IL-1 β 和 IL-6 产生	[102-103]
萜类	薄荷醇	热板实验	激活 GABA $_A$ 受体, 阻断电压门控钠通道和电压门控钙通道, 调节 TRPM8 和 TRPA1 通道	-	[105-108]
	天然冰片	醋酸扭体实验、福尔马林实验、热板实验、握力实验、角叉菜胶诱导腹膜炎模型、脊神经结扎(SNL)模型、CFA 诱导的慢性炎症疼痛模型	激活 GABA $_A$ 受体	-	[109-110]
	芍药苷	大鼠结肠扩张模型	通过腺苷 A1 受体抑制 NMDA 受体依赖性 ERK 通路信号传导, 与 κ 阿片受体有关, 与 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体有关	-	[111-112]

3 中药复方制剂

3.1 芍药甘草汤 芍药甘草汤源自于《伤寒论》, 为中医治疗的经典组方, 临床多用于治疗肌肉痉挛、坐骨神经痛、丛集性头痛、带状疱疹后遗神经痛、糖尿病周围神经病变、横纹肌溶解症等多种疾病^[113]。

在临床前研究中, 芍药甘草汤在多种疼痛模型(福尔马林实验、坐骨神经慢性压迫损伤模型^[114]、CFA 诱导的关节炎模型^[115]、甲醛致痛模型^[116])上均表现出良好的镇痛效果。

芍药甘草汤发挥镇痛作用的机制通过多方面体现: 一方面芍药甘草汤可通过下调 TRPV1 通道蛋白的表达直接产生镇痛作用^[115, 117], 另一方面芍药甘草汤也可以通过多种抗炎机制来产生镇痛的背景效应, 在多项研究中显示芍药甘草汤可通过抑制 NF- κ B 信号通路, 降低 IL-1 β 、IL-6、TNF 等炎症因子的释放^[118-119], 并且可通过抑制脊髓组织中 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3) 炎性小体的合成和释放, 进而抑制 IL-18 炎症因子的表达^[120]。并且在大鼠与小鼠的疼痛模型中均发现芍药甘草汤可以下调血清中

的 PGE $_2$ 和环磷酸腺苷(cAMP) 浓度, 显示 PGE $_2$ /cAMP 信号通路也参与到了芍药甘草汤的镇痛作用的产生过程中^[116]。

3.2 黄芪桂枝五物汤 黄芪桂枝五物汤出自《金匱要略》, 主要由黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣等药物组成, 具有益气温经、和血通痹的作用。临床研究表明该方对糖尿病周围神经病变、颈椎病、心脑血管疾病、骨关节疼痛等症有较好的治疗功效^[121]。

在对黄芪桂枝五物汤镇痛机制的研究中发现, 该方发挥镇痛活性与调节钠离子通道、抑制炎症因子、对抗氧化应激、抑制神经胶质细胞激活有关。黄芪桂枝五物汤可下调钠离子通道亚型 Nav1.7 蛋白表达量, 说明黄芪桂枝五物汤可抑制 Nav1.7 通路, 是产生镇痛作用的可能机制之一^[122]。有研究表明黄芪桂枝五物汤可通过抑制 NF- κ B 激活, 降低大鼠血清中 IL-1 β 、TNF- α 水平, 阻断 NF- κ B 信号通路相关蛋白的表达来减轻炎症反应^[123]。LV 等^[124]发现黄芪桂枝五物汤可通过降低 MDA 水平, 促进 SOD 的活性, 和抑制 ROS 生成, 从而产生抗氧化作

用。同时黄芪桂枝五物汤能够降低大鼠脊髓背角和背根节中趋化因子(C-X3-C 基元)受体1(CX3CR1)表达,从而抑制小胶质细胞的激活,并产生显著的镇痛作用^[125]。

3.3 乌头汤 乌头汤始见于著名医家张仲景所著《金匮要略》,该方由制川乌、黄芪、麻黄、芍药、甘草组成,具有温经散寒、祛湿止痛的功效^[126]。作为中医中经常使用的具有镇痛效果的组方,多项研究中发现乌头汤可以通过多方面机制产生镇痛作用:首先乌头汤可降低 TRPV1 和 TRPA1 蛋白表达水平,并提高 TRPM8 蛋白表达水平,产生直接的镇痛作用^[127-128]。并且在多项研究中均有证据表明乌头汤可通过调节神经胶质细胞产生镇痛效果,WANG

等^[129]发现乌头汤可通过抑制脊髓星形胶质细胞白细胞介素-1受体1(IL-1R1)/TNF受体关联因子6(TRAF6)/JNK信号通路来抑制星形胶质细胞的激活,ZHU等^[130]研究发现在SNL模型小鼠中,乌头汤可抑制小胶质细胞的激活,并且能够调控海马谷氨酸能和GABA能神经元之间的平衡。另外在体外实验研究中发现乌头汤可下调膝骨关节炎软骨细胞上清液中的一氧化氮(NO)水平,同时上调SOD水平,说明乌头汤可抑制膝骨关节炎软骨细胞氧化应激反应,可能也是乌头汤能产生镇痛作用的机制之一^[131]。

中药复方制剂镇痛研究及机制汇总信息见表2。

表 2 中药复方制剂镇痛信息

Table 2 Analgesic information on Chinese herbal compounds

复方名称	复方组成	筛选模型	机制		参考文献
			直接作用	背景作用	
芍药甘草汤	芍药、甘草	福尔马林实验、醋酸扭体实验、CCI模型、CFA诱导的慢性炎症疼痛模型	下调 TRPV1 通道蛋白表达	抑制NF-κB信号通路,降低IL-1β、IL-6、TNF释放,抑制脊髓组织中NLRP3炎性小体的合成和释放,抑制IL-18炎症因子表达,下调PGE ₂ 和cAMP	[114-120]
黄芪桂枝五物汤	黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣	奥沙利铂诱导神经性疼痛模型、紫杉醇诱导周围神经病变模型、CCI模型	抑制 Nav1.7 通路	下调 TNF、IL-1β、IL-6,抑制氧化应激,降低脊髓背角和背根节中 CX3CR1 表达,抑制小胶质细胞的激活	[122-124]
乌头汤	麻黄、芍药、黄芪、甘草、川乌	CFA 诱导的慢性炎症疼痛模型、脊神经结扎(SNL)模型	降低 TRPV1 和 TRPA1 蛋白表达水平,提高 TRPM8 蛋白表达水平	抑制星形胶质细胞和小胶质细胞的激活,调控海马谷氨酸能和 GABA 能神经元之间的平衡,抑制氧化应激	[126-130]

4 讨论

与癌症/代谢性疾病类似,慢性疼痛也具有多方面的病理特征,其根源复杂。而经典的药物发现方法主要集中在筛选/设计针对一种特定分子靶点的化合物。然而,单靶点药物(STD)可能并不总是能够对疾病复杂的系统产生有效的影响。由于靶标的突变(入侵病毒、微生物、肿瘤等),STD的治疗可能失效。同时由于先天系统(免疫系统、代谢系统、神经系统等)的改变,使机体产生不同的“代偿”功能,以至于STD无法对病症产生持续的效果^[132]。在慢性疾病(如代谢性疾病、自身炎症性疾病和神经退行性疾病)中,通常有多种病理机制主导疾病的整个病程。在某些情况下,疾病的进展可能会深入地调节先天系统,因而导致仅靠STD无法有效逆转。以上现象表明,在复杂的临床情况下(尤其是在慢性疾病中),针对跨系统/多器官的病理生理变化,需要开展有效的治疗方式;不仅要针对症状,还需要针对疾病产生的根本原因,也就是要标本

兼治。

目前通过对中草药中提取出的有效成分(生物碱,香豆素类化合物,黄酮类化合物,萜类化合物)的研究,以及对中医中根据经验使用的经典组方的研究表明,这二者在发挥镇痛活性时通常通过多靶点的方式起效。在本文中引入的“药物云”理论对此种多靶点的作用特点进行了系统阐述,通过把药物完整的治疗图谱拆解成直接针对症状的“直接作用”和针对疾病根源的“背景作用”,从而对中药的镇痛作用形成了更为深刻的理解。在本文中,中药天然产物和传统组方在发挥镇痛效果时,除直接对阿片受体,GABA受体,P2X受体,离子通道等产生作用之外,还可通过产生抗炎,抗氧化应激,调节神经胶质细胞活性等方式产生镇痛的背景作用,进一步促进镇痛效果。

基于此,中药天然产物与中医传统组方在镇痛领域的应用有可能超越STD达到标本兼治的功效,值得进一步探索,具有较为广阔的发展前景。

[参考文献]

- [1] WILLIAMS A C C, CRAIG K D. Updating the definition of pain[J]. *Pain*, 2016, 157(11):2420-2423.
- [2] GOLDBERG D S, MCGEE S J. Pain as a global public health priority[J]. *BMC Public Health*, 2011, 11:770.
- [3] YONGJUN Z, TINGJIE Z, XIAOQIU Y, et al. A survey of chronic pain in China[J]. *Libyan J Med*, 2020, 15(1):1730550.
- [4] CHEN B, LI L, DONOVAN C, et al. Prevalence and characteristics of chronic body pain in China: A national study[J]. *Springerplus*, 2016, 5(1):938.
- [5] COOK A, MODH A, ALI H, et al. Randomized phase 3, double-blind, placebo-controlled study of prophylactic gabapentin for the reduction of oral mucositis pain during the treatment of oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 112(4):926-937.
- [6] TEFAYE S, SLOAN G, PETRIE J, et al. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM) : A multicentre, double-blind, randomised crossover trial [J]. *Lancet*, 2022, 400(10353):680-690.
- [7] 陈嫻. 普瑞巴林耐受不良及成瘾性[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(2):189-192.
- [8] MOORE R A, DERRY S, ALDINGTON D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(7):CD008242.
- [9] TILL S R, AS-SANIE S, SCHREPF A. Psychology of chronic pelvic pain: Prevalence, neurobiological vulnerabilities, and treatment [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2019, 62(1):22-36.
- [10] BIRNBAUM H G, WHITE A G, SCHILLER M, et al. Societal costs of prescription opioid abuse, dependence, and misuse in the United States[J]. *Pain Med*, 2011, 12(4):657-667.
- [11] VOWLES K E, MCENTEE M L, JULNES P S, et al. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: A systematic review and data synthesis [J]. *Pain*, 2015, 156(4):569-576.
- [12] MERCADANTE S, ARCURI E, SANTONI A. Opioid-induced tolerance and hyperalgesia[J]. *CNS Drugs*, 2019, 33(10):943-955.
- [13] KONG W J, VERNIERI C, FOIANI M, et al. Berberine in the treatment of metabolism-related chronic diseases: A drug cloud (dCloud) effect to target multifactorial disorders [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 209:107496.
- [14] SILVA R L, LOPES A H, GUIMARÃES R M, et al. CXCL1/CXCR2 signaling in pathological pain: Role in peripheral and central sensitization[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 105:109-116.
- [15] JI R R, NACKLEY A, HUH Y, et al. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain [J]. *Anesthesiology*, 2018, 129(2):343-366.
- [16] HOLMES A, CHRISTELIS N, ARNOLD C. Depression and chronic pain[J]. *Med J Aust*, 2013, 199(S6):S17-S20.
- [17] YU G, QIAN L, YU J, et al. Brucine alleviates neuropathic pain in mice via reducing the current of the sodium channel [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 233:56-63.
- [18] LIU Y Y, WANG T X, ZHOU J C, et al. Dopamine D1 and D2 receptors mediate analgesic and hypnotic effects of l-tetrahydropalmatine in a mouse neuropathic pain model[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236(11):3169-3182.
- [19] ZHU Q, SUN Y, ZHU J, et al. Antinociceptive effects of sinomenine in a rat model of neuropathic pain [J]. *Sci Rep*, 2014, 4:7270.
- [20] TOMA W, ULKER E, ALQASEM M, et al. Behavioral and molecular basis of cholinergic modulation of pain: Focus on nicotinic acetylcholine receptors [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2020, 45:153-166.
- [21] RAO S, LIU S, ZOU L, et al. The effect of sinomenine in diabetic neuropathic pain mediated by the P2X3 receptor in dorsal root ganglia [J]. *Purinergic Signal*, 2017, 13(2):227-235.
- [22] DAI W L, YAN B, JIANG N, et al. Simultaneous inhibition of NMDA and mGlu1/5 receptors by levocorydalmine in rat spinal cord attenuates bone cancer pain[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(4):805-815.
- [23] HIGASHIYAMA K, TAKEUCHI Y, YAMAUCHI T, et al. Implication of the descending dynorphinergic neuron projecting to the spinal cord in the (+)-matrine- and (+)-allomatine-induced antinociceptive effects [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(5):845-848.
- [24] JIANG W, FAN W, GAO T, et al. Analgesic mechanism of sinomenine against chronic pain [J]. *Pain Res Manag*, 2020, 2020:1876862.
- [25] LEUNG L, CAHILL C M. TNF-alpha and neuropathic pain—a review [J]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7:27.

- [26] KAUSHIK A S, STRATH L J, SORGE R E. Dietary interventions for treatment of chronic pain: Oxidative stress and inflammation[J]. *Pain Ther*, 2020, 9(2): 487-498.
- [27] GUEDES R P, ARAÚJO A S, JANNER D, et al. Increase in reactive oxygen species and activation of Akt signaling pathway in neuropathic pain[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28(8): 1049-1056.
- [28] GAO X, KIM H K, MO CHUNG J, et al. Reactive oxygen species (ROS) are involved in enhancement of NMDA-receptor phosphorylation in animal models of pain[J]. *Pain*, 2007, 131(3): 262-271.
- [29] YANG Q Q, ZHOU J W. Neuroinflammation in the central nervous system: Symphony of glial cells[J]. *Glia*, 2019, 67(6): 1017-1035.
- [30] ZUMKEHR J, RODRIGUEZ-ORTIZ C J, MEDEIROS R, et al. Inflammatory cytokine, IL-1 β , regulates glial glutamate transporter via microRNA-181a *in vitro*[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(3): 965-975.
- [31] JI R R, CHAMESSIAN A, ZHANG Y Q. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation[J]. *Science*, 2016, 354(6312): 572-577.
- [32] YUNUS M B. Editorial review: An update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology[J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2015, 11(2): 70-85.
- [33] HYMAN S E. Neurotransmitters[J]. *Curr Biol*, 2005, 15(5): R154-R158.
- [34] YAM M F, LOH Y C, TAN C S, et al. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2164.
- [35] PEEK A L, REBBECK T, PUTS N A, et al. Brain GABA and glutamate levels across pain conditions: A systematic literature review and meta-analysis of 1H-MRS studies using the MRS-Q quality assessment tool[J]. *Neuroimage*, 2020, 210: 116532.
- [36] ELMAN I, BORSOOK D. Common brain mechanisms of chronic pain and addiction[J]. *Neuron*, 2016, 89(1): 11-36.
- [37] NUTT D J. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder[J]. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69(Suppl E1): 4-7.
- [38] LIU L, LIU M, ZHAO W, et al. Levo-tetrahydropalmatine: A new potential medication for methamphetamine addiction and neurotoxicity[J]. *Exp Neurol*, 2021, 344: 113809.
- [39] 王玲燕, 夏桂阳, 夏欢, 等. 天然生物碱类镇痛成分的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(24): 5829-5839.
- [40] KANG D W, MOON J Y, CHOI J G, et al. Antinociceptive profile of levo-tetrahydropalmatine in acute and chronic pain mice models: Role of spinal sigma-1 receptor[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37850.
- [41] ZHANG M Y, LIU Y P, ZHANG L Y, et al. Levo-tetrahydropalmatine attenuates bone cancer pain by inhibiting microglial cells activation[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 752512.
- [42] GUO Z, MAN Y, WANG X, et al. Levo-tetrahydropalmatine attenuates oxaliplatin-induced mechanical hyperalgesia in mice[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 3905.
- [43] HENKES H, FRANZ M, KENDALL O, et al. Evaluation of the anxiolytic properties of tetrahydropalmatine, a *Corydalis yanhussuo* compound, in the male Sprague-Dawley rat[J]. *AANA J*, 2011, 79(4 Suppl): S75-S80.
- [44] OH Y C, CHOI J G, LEE Y S, et al. Tetrahydropalmatine inhibits pro-inflammatory mediators in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 cells[J]. *J Med Food*, 2010, 13(5): 1125-1132.
- [45] HAN Y, ZHANG W, TANG Y, et al. l-Tetrahydropalmatine, an active component of *Corydalis yanhussuo* W. T. Wang, protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury in rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38627.
- [46] 张仲苗, 郑筱祥, 江波, 等. 左旋四氢巴马汀对脑缺血小鼠脑组织氨基酸类神经递质含量的影响[J]. *中国中药杂志*, 2004, 29(4): 371-373.
- [47] HE X, FANG J, HUANG L, et al. *Sophora flavescens* Ait.: Traditional usage, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 172: 10-29.
- [48] YOU L, YANG C, DU Y, et al. A systematic review of the pharmacology, toxicology and pharmacokinetics of matrine[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 01067.
- [49] DAI G, LI B, XU Y, et al. Synergistic interaction between matrine and paracetamol in the acetic acid writhing test in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 895: 173869.
- [50] WANG H Y, LI Y X, DUN L D, et al. Antinociceptive effects of matrine on neuropathic pain induced by chronic constriction injury[J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(7): 844-850.
- [51] LINGLU D, YUXIANG L, YAQIONG X, et al. Antinociceptive effect of matrine on vincristine-induced neuropathic pain model in mice[J]. *Neurol Sci*, 2014, 35(6): 815-821.

- [52] YIN L L, ZHU X Z. The involvement of central cholinergic system in (+) -matrine-induced antinociception in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005, 80(3):419-425.
- [53] 王倩倩, 田新敏, 卢均坤. 苦参碱抗炎和抗氧化应激作用的研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2020, 33(18):2983-2985.
- [54] GONG S S, LI Y X, ZHANG M T, et al. Neuroprotective effect of matrine in mouse model of vincristine-induced neuropathic pain [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(11):3147-3159.
- [55] XIANG J, JIANG Y. Antiepileptic potential of matrine via regulation the levels of gamma-aminobutyric acid and glutamic acid in the brain [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(12):23751-23761.
- [56] 秦峰, 蔡辉. 青藤碱药理作用研究进展[J]. *现代中药研究与实践*, 2016, 30(4):81-86.
- [57] ZHAO X X, PENG C, ZHANG H, et al. Sinomenium acutum: A review of chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use [J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(8):1053-1061.
- [58] LEE J Y, YOON S Y, WON J, et al. Sinomenine produces peripheral analgesic effects via inhibition of voltage-gated sodium currents [J]. *Neuroscience*, 2017, 358:28-36.
- [59] LI S, HAN J, WANG D S, et al. Sinomenine attenuates chronic inflammatory pain in mice [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(1):211-219.
- [60] YUAN Y, ZHANG Y, HE X, et al. Protective effects of sinomenine on CFA-induced inflammatory pain in rats [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:2018-2024.
- [61] GAO T, SHI T, WIESENFELD-HALLIN Z, et al. Sinomenine alleviates mechanical hypersensitivity in mice with experimentally induced rheumatoid arthritis [J]. *Scand J Pain*, 2015, 7(1):9-14.
- [62] ZHU Q, SUN Y, MAO L, et al. Antinociceptive effects of sinomenine in a rat model of postoperative pain [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(10):1693-1702.
- [63] CHEN S P, SUN J, ZHOU Y Q, et al. Sinomenine attenuates cancer-induced bone pain via suppressing microglial JAK2/STAT3 and neuronal CAMKII/CREB cascades in rat models [J]. *Mol Pain*, 2018, doi: 10.1177/1744806918793232.
- [64] GAO T, HAO J, WIESENFELD-HALLIN Z, et al. Analgesic effect of sinomenine in rodents after inflammation and nerve injury [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 721(1-3):5-11.
- [65] WANG X, LIU Y, ZHANG H, et al. Sinomenine alleviates dorsal root ganglia inflammation to inhibit neuropathic pain via the p38 MAPK/CREB signalling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 897:173945.
- [66] ZHANG C, GUAN D, JIANG M, et al. Efficacy of leflunomide combined with ligustrazine in the treatment of rheumatoid arthritis: Prediction with network pharmacology and validation in a clinical trial [J]. *Chin Med*, 2019, 14:26.
- [67] ZHANG X, RUI L, WANG M, et al. Sinomenine attenuates chronic intermittent hypoxia-induced lung injury by inhibiting inflammation and oxidative stress [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:1574-1580.
- [68] 李鹏, 张美玉, 王丹巧, 等. 青藤碱对 SSNI 模型大鼠镇痛效应及脑内兴奋性氨基酸递质的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(10):1365-1369.
- [69] GUO R, WANG T, ZHOU G, et al. Botany, phytochemistry, pharmacology and toxicity of *Strychnos nuxvomica* L.: A review [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(1):1-23.
- [70] 唐敏, 伍冠一, 朱婵, 等. 马钱子碱镇痛研究进展 [J]. *中草药*, 2014, 45(12):1791-1795.
- [71] LI S, CHEN H, WANG X, et al. Pharmacokinetic study of a novel stroke therapeutic, 2-[(1,1-dimethylethyl) oxidoimino] methyl-3, 5, 6-trimethylpyrazine, by a simple HPLC-UV method in rats [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2011, 36(2):95-101.
- [72] 王艺涵, 赵佳琛, 金艳, 等. 经典名方中川芎的本草考证 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(10):262-274.
- [73] 姜宇懋, 王丹巧. 川芎嗪药理作用研究进展 [J]. *中国现代中药*, 2016, 18(10):1364-1370.
- [74] LIANG S, XU C, LI G, et al. P2X receptors and modulation of pain transmission: Focus on effects of drugs and compounds used in traditional Chinese medicine [J]. *Neurochem Int*, 2010, 57(7):705-712.
- [75] JIANG L, PAN C L, WANG C Y, et al. Selective suppression of the JNK-MMP2/9 signal pathway by tetramethylpyrazine attenuates neuropathic pain in rats [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):174.
- [76] WANG S, LI A, GUO S. Ligustrazine attenuates neuropathic pain by inhibition of JAK/STAT3 pathway in a rat model of chronic constriction injury [J]. *Pharmazie*, 2016, 71(7):408-412.
- [77] CHANG C H, HUANG W T, KAO C H, et al. Tetramethylpyrazine decreases hypothalamic glutamate, hydroxyl radicals and prostaglandin-E2 and has antipyretic effects [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(5):527-535.
- [78] WANG Z, WANG Q, WANG C, et al. Tetramethylpyrazine attenuates periorbital allodynia and neuroinflammation in a model of traumatic brain

- injury[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2017, 14:13.
- [79] DANDUGA R C S R, DONDAPATI S R, KOLA P K, et al. Neuroprotective activity of tetramethylpyrazine against 3-nitropropionic acid induced Huntington's disease-like symptoms in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105:1254-1268.
- [80] 张宇, 刘进兵. 香豆素类化合物生物活性研究进展[J]. *山东化工*, 2019, 48(7):80-83.
- [81] 张薇, 苏娟, 扈晓佳, 等. 中药祖师麻的三种基源植物的化学及药理活性[J]. *中国医药工业杂志*, 2007, 38(3):233-238.
- [82] 都梦帆, 向汝, 范好, 等. 蛇床子素的药理作用及抗炎活性机制研究进展[J]. *云南中医学院学报*, 2020, 43(6):92-98.
- [83] 易智华, 周聪发, 雷琼琼, 等. 蛇床子素减轻 HIV gp120 诱发的周围神经病理痛[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(5):680-685.
- [84] 高凤娇, 杨琳, 张嘉明, 等. 蛇床子素通过抑制髓核致炎大鼠脊髓背角 CXCL1/CXCR2 的表达发挥抗炎镇痛作用[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(3):347-354.
- [85] 吴海璇, 冯璐璐, 徐辉, 等. 蛇床子素对髓核致神经根炎性痛大鼠 ERK/MAPK 信号通路及 COX-2 mRNA 表达的影响[J]. *中国药理学通报*, 2014(8):1096-1100, 1101.
- [86] 张震, 李繁烦, 鲁明典, 等. 蛇床子素对小鼠肠缺血再灌注损伤的作用及其机制[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(36):2913-2916.
- [87] 赖桂花, 王菲, 聂多锐, 等. 骨转移癌痛发病机制及中医药防治研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(11):231-239.
- [88] 王梦月, 贾敏如, 马逾英, 等. 白芷中四种线型呋喃香豆素类成分药理作用研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2010, 22(3):485-489.
- [89] CHEN X, SUN W, GIANARIS N G, et al. Furanocoumarins are a novel class of modulators for the transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channel[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(14):9600-9610.
- [90] WANG K S, LV Y, WANG Z, et al. Imperatorin efficiently blocks TNF- α -mediated activation of ROS/PI3K/Akt/NF- κ B pathway [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(6):3397-3404.
- [91] BUDZYNSKA B, BOGUSZEWSKA-CZUBARA A, KRUK-SLOMKA M, et al. Effects of imperatorin on nicotine-induced anxiety- and memory-related responses and oxidative stress in mice [J]. *Physiol Behav*, 2013, 122:46-55.
- [92] 景联鹏, 唐徐禹, 顾丽莉, 等. 植物中黄酮类化合物提取技术研究进展[J]. *纤维素科学与技术*, 2021, 29(4):60-70.
- [93] 彭程程, 王青山, 赵国祥, 等. 黄酮类化合物的研究进展[J]. *农产品加工: 学刊*, 2010, 208(5):38-41, 43.
- [94] 李阳杰, 姜亚玲, 刘秋伟, 等. 槲皮素衍生物的生物活性研究进展[J]. *中国药学杂志*, 2021, 56(3):175-180.
- [95] ÇIVI S, EMMEZ G, DERE Ü A, et al. Effects of quercetin on chronic constriction nerve injury in an experimental rat model [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2016, 158(5):959-965.
- [96] LIU C, LIU D Q, TIAN Y K, et al. The emerging role of quercetin in the treatment of chronic pain [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022, 20(12):2346-2353.
- [97] CALIXTO-CAMPOS C, CORRÊA M P, CARVALHO T T, et al. Quercetin reduces Ehrlich tumor-induced cancer pain in mice [J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2015, 2015:285708.
- [98] 毛丽娜, 朱清, 李俊旭. 牡荆素的神经保护作用及机制研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(10):1353-1356.
- [99] DEMIR ÖZKAY U, CAN O D. Anti-nociceptive effect of vitexin mediated by the opioid system in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 109:23-30.
- [100] 王治宝, 袁博, 贾晓坤, 等. 金莲花中荭草苷和牡荆苷小鼠体内抗氧化作用研究[J]. *河北北方学院学报 (自然科学版)*, 2012, 28(6):72-75.
- [101] 王希斌, 李卉, 万瑞融. 天然黄酮类化合物有效成分镇痛机制的研究进展[J]. *右江医学*, 2022, 50(1):67-71.
- [102] BERTOZZI M M, ROSSANEIS A C, FATTORI V, et al. Diosmin reduces chronic constriction injury-induced neuropathic pain in mice [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 273:180-189.
- [103] CARBALLO-VILLALOBOS A I, GONZÁLEZ-TRUJANO M E, PELLICER F, et al. Central and peripheral anti-hyperalgesic effects of diosmin in a neuropathic pain model in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97:310-320.
- [104] GUIMARÃES A G, SERAFINI M R, QUINTANS-JÚNIOR L J. Terpenes and derivatives as a new perspective for pain treatment: A patent review [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2014, 24(3):243-265.
- [105] KLEIN A H, SAWYER C M, CARSTENS M I, et al. Topical application of *L*-menthol induces heat analgesia, mechanical allodynia, and a biphasic effect on cold sensitivity in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2010, 212(2):179-186.
- [106] PAN R, TIAN Y, GAO R, et al. Central mechanisms of menthol-induced analgesia [J]. *J Pharmacol Exp Ther*,

- 2012,343(3):661-672.
- [107] PERGOLIZZI J V JR, TAYLOR R JR, LEQUANG J A, et al. The role and mechanism of action of menthol in topical analgesic products[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2018,43(3):313-319.
- [108] LI Z, ZHANG H, WANG Y, et al. The distinctive role of menthol in pain and analgesia: Mechanisms, practices, and advances[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15:1006908.
- [109] ALMEIDA J R, SOUZA G R, SILVA J C, et al. Borneol, a bicyclic monoterpene alcohol, reduces nociceptive behavior and inflammatory response in mice [J]. *Scientific World Journal*, 2013, 2013: 808460.
- [110] JIANG J, SHEN Y Y, LI J, et al. (+)-Borneol alleviates mechanical hyperalgesia in models of chronic inflammatory and neuropathic pain in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 757:53-58.
- [111] ZHANG X J, CHEN H L, LI Z, et al. Analgesic effect of paeoniflorin in rats with neonatal maternal separation-induced visceral hyperalgesia is mediated through adenosine A₁ receptor by inhibiting the extracellular signal-regulated protein kinase (ERK) pathway[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, 94(1): 88-97.
- [112] ZHANG X J, LI Z, LEUNG W M, et al. The analgesic effect of paeoniflorin on neonatal maternal separation-induced visceral hyperalgesia in rats[J]. *J Pain*, 2008, 9(6):497-505.
- [113] 高志刚,戴卫红. 芍药甘草汤的临床应用及方剂研究进展[J]. *河北中医*, 2019,41(5):792-796.
- [114] 郑冬明,张娟,王锐,等. 芍药甘草汤有效组分对慢性坐骨神经结扎大鼠IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2013,31(4):801-803.
- [115] 李从越,隋峰,霍海如,等. TRPV1通道蛋白介导的芍药甘草汤止痛配伍机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2013,29(3):2-5.
- [116] 丘振文,唐洪梅,罗丹冬,等. 芍药甘草汤干预COX2-PGE₂-cAMP通路的止痛分子机理研究[J]. *新中医*, 2012,44(5):136-137.
- [117] SUI F, ZHOU H Y, MENG J, et al. A Chinese Herbal decoction, Shaoyao-Gancao Tang, exerts analgesic effect by down-regulating the TRPV1 channel in a rat model of arthritic pain[J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(7):1363-1378.
- [118] 何坚,林荣,张圆芳,等. 芍药甘草汤通过抑制NF- κ B信号通路减轻兔颈椎间盘炎症损伤的作用及机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2020,35(8):3885-3889.
- [119] 陈进城,林荣,张圆芳,等. 基于miR-146a调控NF- κ B信号通路探讨芍药甘草汤治疗颈型颈椎病兔颈后肌炎症损伤的作用机制[J]. *康复学报*, 2020, 30(3): 206-211.
- [120] 杨芳洁,吴大伟,何坚. 基于NLRP3炎性小体探讨芍药甘草汤对神经根型颈椎病大鼠的抗炎镇痛机制[J]. *福建中医药*, 2021,52(5):53-54,60.
- [121] 张颖,关皎,刘爽爽,等. 黄芪桂枝五物汤的化学成分和药理作用研究进展[J]. *吉林医药学院学报*, 2018, 39(4):295-298.
- [122] 陈晨. 黄芪桂枝五物汤对奥沙利铂致神经病理性疼痛大鼠钠离子通道蛋白及基因表达的影响[D]. 南京:南京中医药大学,2014.
- [123] 何志军,魏晓涛,张玉昌,等. 中药干预糖尿病神经痛相关信号通路研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022,28(17):275-282.
- [124] LV Z, SHEN J, GAO X, et al. Herbal formula Huangqi Guizhi Wuwu decoction attenuates paclitaxel-related neurotoxicity via inhibition of inflammation and oxidative stress[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1):76.
- [125] 刘岩路,王荣,杨涛,等. 黄芪桂枝五物汤对神经病理性疼痛大鼠脊髓CX3CR1表达的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020,29(7):723-727.
- [126] 郑东森,季晖,胡庆华. 中药止痛作用的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2017,26(7):782-786.
- [127] 王丹华,刘春芳,谭淑芳,等. 乌头汤对大鼠的镇痛作用及初步机制探讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(10):109-112.
- [128] WANG C, LIU C, WAN H, et al. Wu-tou decoction inhibits chronic inflammatory pain in mice: Participation of TRPV1 and TRPA1 ion channels[J]. *Biomed Res Int*, 2015,2015:328707.
- [129] WANG C, KONG X, ZHU C, et al. Wu-tou decoction attenuates neuropathic pain via suppressing spinal astrocytic IL-1R1/TRAF6/JNK signaling [J]. *Oncotarget*, 2017,8(54):92864-92879.
- [130] ZHU C, XU Q, MAO Z, et al. The Chinese medicine Wu-Tou decoction relieves neuropathic pain by inhibiting hippocampal microglia activation [J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):12292.
- [131] 陈长兴,仲卫红,金灵璐,等. 乌头汤抑制膝骨关节炎软骨细胞氧化应激反应的作用研究[J]. *风湿病与关节炎*, 2022,11(11):1-4,15.
- [132] CSERMELY P, AGOSTON V, PONGOR S. The efficiency of multi-target drugs: The network approach might help drug design [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2005,26(4):178-182.

[责任编辑 周冰冰]