

## 综述

## 中药活性成分镇痛机制及其应用

李家琦<sup>1,2</sup>, 高远<sup>2</sup>, 张文平<sup>1</sup>, 赵凯<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>浙江理工大学生命科学与医药学院, 杭州 310018; <sup>2</sup>台州学院生命科学学院, 浙江省植物进化生态学与保护重点实验室, 台州市生物医药与高端剂型重点实验室, 台州 318000)

**摘要:** 在日常生活与临床中疼痛常有发生, 及时对疼痛进行治疗可以有效提高疾病的治愈率。现阶段使用的镇痛药物主要作用于中枢神经系统, 但这类镇痛药物会产生一定的依赖性。中药镇痛是一种传统的治疗方法, 目前常用的镇痛中药活性成分可分为生物碱类、黄酮类、香豆素类和活性多糖类等四类。它们通过MAPK/p38信号通路、NF- $\kappa$ B经典通路、电压门控Na<sup>+</sup>离子通道、TRP通道及其他通路发挥镇痛作用, 不仅可以抑制炎症介质的产生和释放, 减轻疼痛感, 也可以调节离子通道的活性和抑制痛觉传导来产生镇痛效果。而中药复方在镇痛方面一直有着良好的治疗效果。因此, 本文针对临床中常见的热点问题总结了目前最新中药镇痛机制及药理学研究进展, 并对中药复方的临床应用和前景进行综述与展望, 为中医药镇痛在临床上的应用提供参考, 也为新药的研发和中医药特色诊疗方法的应用提供新思路。

**关键词:** 镇痛; 中药; 药理学; 活性成分; 作用靶点

## The mechanism and application of analgesic traditional Chinese medicine

LI Jiaqi<sup>1,2</sup>, GAO Yuan<sup>2</sup>, ZHANG Wenping<sup>1</sup>, ZHAO Kai<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>College of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China;

<sup>2</sup>Zhejiang Provincial Key Laboratory of Plant Evolutionary Ecology and Conservation, Taizhou Key Laboratory of Biomedicine and Advanced Dosage Forms, School of Life Sciences, Taizhou University, Taizhou 318000, China)

**Abstract:** Pain often occurs in daily life and clinical practice, and timely treatment of pain can effectively improve the cure rate of the disease. The analgesic drugs used at this stage mainly act on the central nervous system, but this kind of analgesic drugs will lead to a certain degree of dependence. Chinese medicine analgesia is a traditional treatment method, and the active ingredients of the commonly used analgesic Chinese medicines can be divided into four categories: alkaloids, flavonoids, coumarins and active polysaccharides, which play an analgesic role through the MAPK/p38 signaling pathway, the NF- $\kappa$ B classical pathway, voltage-gated Na<sup>+</sup> ion channels, TRP channels and other pathways, and not only can inhibit the production and release of inflammatory mediators to reduce the pain. They play analgesic effects through MAPK/p38 signaling pathway, NF- $\kappa$ B classical pathway, voltage-gated Na<sup>+</sup> channel, TRP channel and other pathways, which can not only inhibit the production and release of inflammatory mediators to reduce pain, but also regulate the

收稿日期: 2024-03-20

基金项目: 台州市社会发展科技计划项目(23sfa02)

第一作者: E-mail: 960118945@qq.com

\*通信作者: E-mail: zybin395@126.com

activity of ion channels and inhibit nociceptive conduction to produce analgesic effects. And Chinese medicine compound always had a good therapeutic effect in analgesia. Therefore, this paper summarizes the latest research progress on the mechanism and pharmacology of Chinese medicine analgesia for the common hot issues in clinic, and reviews and prospects the clinical application and prospect of Chinese medicine compound, which can provide reference for the application of Chinese medicine analgesia in clinic, and also provide new ideas for the research and development of new medicines and the application of the characteristic diagnostic and therapeutic methods of Chinese medicine.

**Key Words:** analgesic; traditional Chinese medicine; pharmacology; active ingredients; action targets

镇痛是一种重要的临床治疗手段, 可以提升生活质量、促进康复、防止慢性疼痛综合征, 减少术后并发症。疼痛涉及多种生理和病理机制, 不同患者对疼痛的感受和反应存在很大差异, 传统一刀切的疼痛治疗方法无法满足每个患者的需求, 也可能存在滥用和依赖的风险。在一些慢性疼痛治疗中, 药物治疗往往与物理、心理等手段结合, 以提高治疗效果。目前用于镇痛的药物主要是作用于中枢神经系统的化学合成药物, 长期使用这些药物可能会导致一系列不良反应和依赖性<sup>[1]</sup>。因此, 寻找安全有效的镇痛药物一直是临床研究的热点之一。

传统中草药资源丰富, 每种都具有独特的化学成分和药理性质。且中医常采用一种整体性的健康观, 考虑身体各个部分的平衡与和谐。这种整体性的观点可通过处理潜在的不平衡或相关因素, 为疼痛管理提供全面的解决方案。许多中药配方由多种草药组成, 每一种成分都对复杂的协同作用做出贡献。这些药物可同时作用于各种疼痛机制, 增强总体疗效。如黄连中的黄连素具有明显的抗炎作用, 可以通过调节丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路, 降低p38磷酸化蛋白表达, 抑制炎症细胞的活化和炎症介质的合成来减轻疼痛<sup>[2]</sup>。有些中药可以直接作用于中枢神经系统, 改变疼痛信号的传导和处理, 如当归中的川芎嗪可以通过调节 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)的释放来产生镇痛作用<sup>[3]</sup>。此外, 中药还可以通过调节内源性镇痛系统的活性来发挥镇痛作用, 如当归中的当归酮可以通过激活内源性阿片肽系统来减轻疼痛<sup>[4]</sup>。目前, 中药在镇痛方面的应用和研究已经取得了显著进

展。这些研究不仅有助于我们了解疼痛的复杂机制, 同时也为开发新的药物提供线索。因此, 本文主要对镇痛中药活性成分作用的信号通路及临床前的应用进行综述, 以期镇痛药物的开发及应用提供参考。

## 1 镇痛主要相关信号通路研究

目前已经有研究证明, 疼痛的发生和传导与多种信号通路密切相关, 其中包括了MAPK/p38信号通路、NF- $\kappa$ B经典通路、电压门控Na<sup>+</sup>离子通道和TRP通道等。这些信号通路在调节疼痛感知和传递过程中发挥着重要作用。

### 1.1 MAPK/p38信号通路

MAPK/p38信号通路起着传导外部刺激信号、调控细胞功能和应对环境变化的重要作用。它参与细胞的应激响应、炎症反应、细胞凋亡、细胞迁移和基因表达等过程。这个通路的调控对于维持细胞内平衡、适应环境压力以及调节炎症等生理过程至关重要。p38信号通路可以受到多种应激因子和配体的诱导, 通过不同的受体(凋亡相关受体、G蛋白偶联受体)介导作用。MAPK/p38通路的级联信号经过复杂的信号分子网络传递, 导致小GTP酶的激活, 有时还通过适配蛋白的激活相互作用来实现信号传递。这些信号传递过程会激活p38级联中的MAP4K或MAP3K层的蛋白激酶<sup>[5]</sup>。在p38级联中有20个不同基因编码的MAP3K相关激酶。这些激酶促进Ser-Xaa-Ala-Xaa-Ser/Thr基团磷酸化<sup>[6]</sup>。所有p38具有相似的激活机制和底物特异性, 但它们具有不同的序列特征和对抑制剂的敏感性, 因此, 可以分为p38a+p38b和p38g+p38d两组<sup>[7]</sup>。当这些p38被激活, 它们将信号传递给丝裂

原活化蛋白激酶激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase, MAPKAPK)成员如MAPKAPK2、MAPKAPK3等,或磷酸化调节性分子如磷脂酶A2(Phospholipase A2, PLA2)、热休克蛋白、转录激活因子2(activating transcription factor 2, ATF2)、ETS转录因子1(ETS transcription factor 1, ELK1)、C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)、肌肉特异性增强子因子2(myocyte enhancer factor 2C, MEF2C)等<sup>[8]</sup>(图1)。

MAPK/p38在炎症性疼痛过程中被激活,释放炎症介质,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )<sup>[9]</sup>。这些炎症介质可以引发痛觉神经的敏感性,产生疼痛感觉,MAPK/p38通路在神经元中活化可

以增加神经元兴奋性,影响神经元膜的离子通道,导致神经元异常放电<sup>[10,11]</sup>。MAPK/p38的活化还可以影响感觉神经元突触的可塑性。这可能导致神经元对疼痛信号的过度放大和持续性<sup>[5]</sup>。一些研究表明,非甾体抗炎药物和某些中药成分可通过抑制MAPK/p38通路发挥作用<sup>[12]</sup>,减轻神经元的兴奋性和炎症反应,从而产生镇痛效果<sup>[13,14]</sup>。研究发现,安宫牛黄丸能够下调小鼠肝肾中诱导型酶环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和促炎介质(IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、前列腺素E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)、一氧化氮(nitric oxide, NO)的表达水平,还能使MAPK和磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-Kinase, PI3K)/Akt信号通路失活,阻断由此引起的活化,从而减少炎症反应,减轻疼痛<sup>[15]</sup>。从中草药中分离的天然产物Daphnetin可以抑制坐骨神

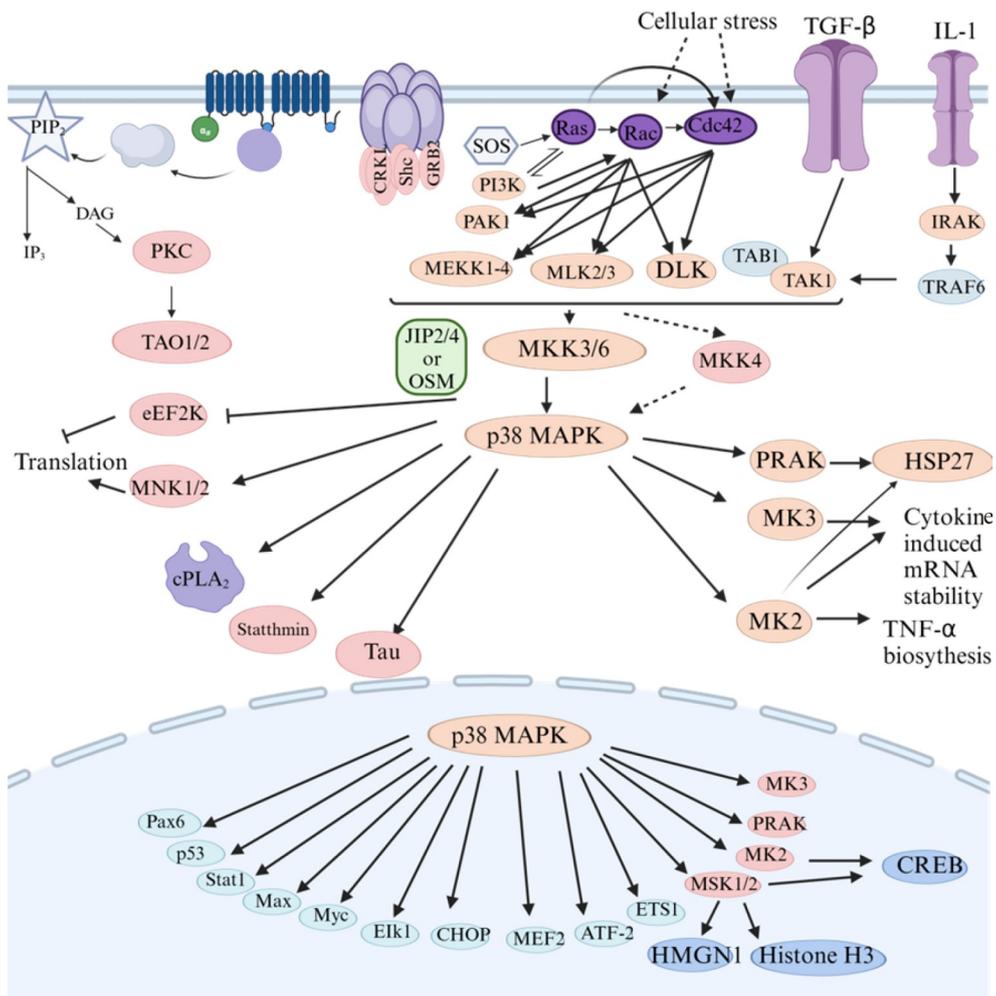


图1 MAPK/p38信号通路

经慢性缩窄性损伤模型大鼠脊髓中的P38表达, 缓解慢性疼痛<sup>[16]</sup>。

## 1.2 NF- $\kappa$ B经典通路

NF- $\kappa$ B通路分为经典和非经典两类。前者被TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等激活, 通过白介素1受体(interleukin-1 receptor, IL-1R)、类Toll受体(Toll-like receptors, TLR)、肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNF-R)等受体介导, 经由IKK激活复合物传递信号。TNF-R1在TNF- $\alpha$ 刺激下形成三聚体, 招募肿瘤坏死因子受体相关死亡结构域(TNFRSF1A associated via death domain, TRADD)和受体相互作用蛋白1(receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1, RIP1), 后者引导肿瘤坏死因子受体相关因子2/5(TNF receptor associated factor 2/5, TRAF2/5)、细胞凋亡抑制蛋白1/2(cellular inhibitor of apoptosis protein 1/2, cIAP1/2)蛋白加速泛素化<sup>[17]</sup>。cIAP生成的多泛素化链构成线性泛素链组装复合体(linear ubiquitin chain assembly complex, LUBAC)、TGF- $\beta$ 结合蛋白(TGF-beta activated kinase 1, TAK1)和NEMO/IKK复合物的招募平台, 被线性泛素化后的NF- $\kappa$ B必需调节因子(NF- $\kappa$ B essential modulator, NEMO), 激活I $\kappa$ B激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK)复合物, 引发NF- $\kappa$ B

抑制蛋白 $\alpha$ (inhibitor of nuclear factor-kappa B  $\alpha$ , I $\kappa$ B $\alpha$ )磷酸化, 其蛋白酶体因此降解, NF- $\kappa$ B二聚体释放并迁入细胞核, 推动靶基因的转录(图2)<sup>[18]</sup>。

NF- $\kappa$ B是一种重要的转录因子, 它在多种细胞信号通路中扮演着重要角色。特别是在典型的炎症调控信号通路中, NF- $\kappa$ B起着关键作用。当组织处于持续性的炎症微环境时, NF- $\kappa$ B被激活并促使炎症相关细胞释放大量的炎症因子, 从而引发炎症的级联反应<sup>[19]</sup>, 使用NF- $\kappa$ B抑制剂可以降低IL-1 $\beta$ 、白介素-6(interleukin-6, IL-6)和TNF- $\alpha$ 这些炎症介质水平, 减轻炎症导致的疼痛<sup>[20]</sup>, 研究表明, K-阿片类药物参与调节大鼠NF- $\kappa$ B信号, 可以降低大鼠的神经性疼痛<sup>[21]</sup>。复方长安栓可通过抑制NF- $\kappa$ B信号途径在大鼠结肠组织中的表达, 发挥抗炎镇痛作用<sup>[22]</sup>。抑制IKK $\alpha$ 降解可以有效缓解新生儿坏死性小肠结肠炎炎症反应<sup>[23]</sup>, 大川芎配方可以抑制由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的小鼠单核巨噬细胞白血病细胞中COX-2表达和I $\kappa$ B $\alpha$ 的磷酸化, 抑制NF- $\kappa$ B二聚体的表达, 减轻炎症疼痛<sup>[24]</sup>。

## 1.3 电压门控Na<sup>+</sup>离子通道

电压门控钠离子通道是一类跨膜蛋白复合体, 由一个 $\alpha$ 亚基和数个 $\beta$ 亚基构成。根据 $\alpha$ 亚基的不

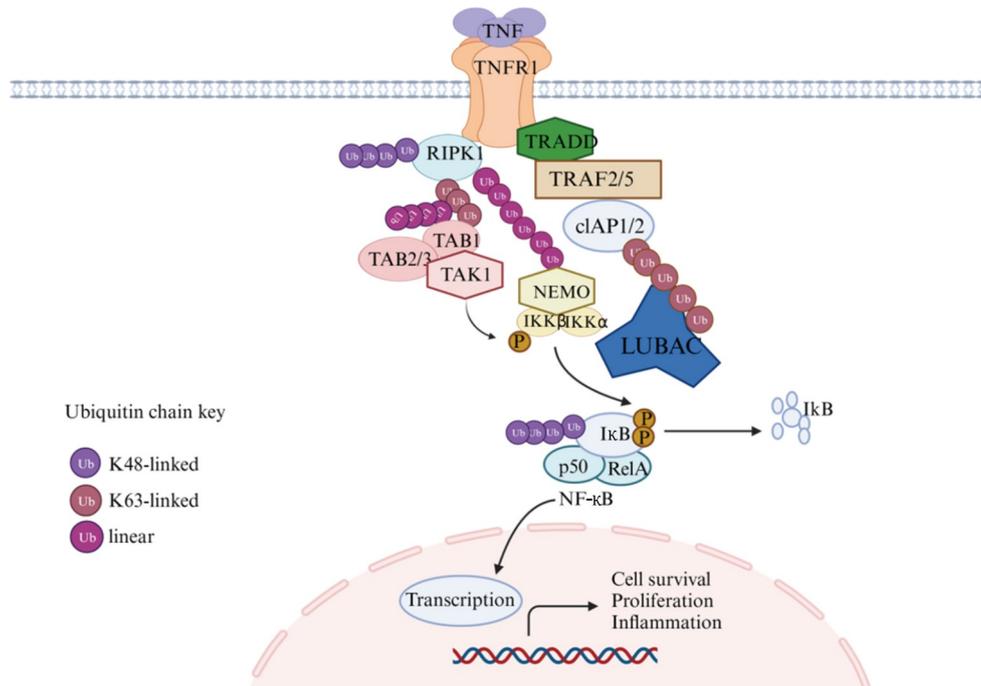


图2 NF- $\kappa$ B经典信号通路

同,分为钠离子通道电压依赖型1.1~1.9(voltage-gated sodium channel 1.1~1.9, Nav1.1~1.9)等9种钠离子通道亚型。Nav1.7主要存在于背根神经节神经元和交感神经元等细胞中,以不依赖于内源性阿片类物质的方式在伤害性感受器动作电位的发生发展中发挥重要作用<sup>[25]</sup>。Nav1.8主要存在于三叉神经节神经元和背根神经节上,是一种主要表达于伤害感受神经元上的河豚毒素不敏感型钠离子通道,是疼痛治疗的高选择性作用靶点<sup>[26]</sup>。Nav1.9主要分布在伤害感受脊髓后根神经节神经元、三叉神经节以及肠肌层神经元中,激活Nav1.9可以部分补偿Nav1.7功能缺失<sup>[27]</sup>。阻断Nav1.7和Nav1.8通道可以减少痛觉神经纤维的异位放电,提高外周异位放电的阈值,改善疼痛症状<sup>[28]</sup>,靶向Nav1.7通路的分子抑制剂很有可能成为下一代止痛药的主力军,提高Nav1.7抑制剂的治疗指标,可以使止痛药达到更好的镇痛效果,并降低不良反应<sup>[29]</sup>。

#### 1.4 TRP通道

瞬时受体电位通道(transient receptor potential, TRP)是一类细胞通道蛋白。首先,在果蝇感光细胞中发现,携带TRP突变使细胞不能对持续光刺激产生反应,只能产生瞬时电压流。TRP在多个组织中表达,根据表达细胞类型不同,在经受不同刺激后,通道开放使阳离子流入细胞,改变影响细胞的状态。TRP家族可分为瞬时受体电位经典型(transient receptor potential canonical, TRPC)、瞬时受体电位美拉斯汀型(transient receptor potential melastatin, TRPM)、瞬时受体电位香草型(transient receptor potential vanilloid, TRPV)、瞬时受体电位锚蛋白型(transient receptor potential ankyrin, TRPA)、瞬时受体电位多囊型(transient receptor potential polycystin, TRPP)和瞬时受体电位粘液酸性蛋白(transient receptor potential mucolipin, TRPML)亚族<sup>[30]</sup>。其中,在镇痛过程中起着关键作用的有TRPV1、TRPA1和TRPM8<sup>[31-33]</sup>。

TRPV1通道被广泛认为是痛觉传导的重要调节因子。它对热敏感性和化学刺激敏感,可以被升温、低pH值和辣椒素等激活。TRPV1通道激活引起痛觉神经末梢释放炎症介质和神经递质,从而产生疼痛感。因此,抑制TRPV1通道的活性被认为是一种可能的镇痛策略,一些药物如辣椒素

类药物和其他TRPV1通道拮抗剂已经被用于疼痛管理<sup>[31]</sup>。TRPA1通道对于响应多种化学刺激,包括辛辣物质、环境污染物等具有很高的敏感性。激活TRPA1通道会导致疼痛感觉。因此,TRPA1通道也是潜在的镇痛药物靶点<sup>[32]</sup>。TRPM8通道是一种感受寒冷刺激的温度敏感型TRP通道。激活TRPM8通道可以减轻疼痛感。一些TRPM8通道激动剂已经被研究用于疼痛管理,尤其是在减轻神经性疼痛方面有较大的应用前景<sup>[33]</sup>。

#### 1.5 其他疼痛相关机制

酸敏感离子通道,对组织酸化敏感,与炎症性疼痛和缺血性疼痛相关,在酸性环境下激活,引起钠离子内流,导致神经元兴奋和疼痛感知。嘌呤能受体通道,对ATP敏感,在外周神经元中表达,与慢性疼痛和炎症性疼痛相关,ATP激活嘌呤能受体3,引起钠离子和钙离子内流,导致神经元去极化和疼痛传递。TWIK相关钾通道-1(TWIK-related K<sup>+</sup> channel-1, TREK-1)和TWIK相关钾通道-2(TWIK-related K<sup>+</sup> channel-2, TREK-2),作为双孔域钾通道,对机械和热刺激敏感,调节神经元的兴奋性,具有镇痛作用。

## 2 中药镇痛成分及其作用机制

按照中药的主要成分类型,可以将具有显著镇痛作用的中药分为以下四大类:生物碱类、黄酮类、香豆素类和活性多糖类。这四类成分各自具有独特的作用机制和镇痛特性。

### 2.1 含生物碱类成分

生物碱类化合物是一类在自然界中广泛存在的生物碱类次生代谢产物,主要来源于植物、真菌和某些动物。这些化合物因其复杂的结构和丰富的生物活性而引起广泛关注。生物碱类化合物具有多种生物活性,包括强效的镇痛、抗菌、抗病毒、抗肿瘤和抗炎作用。

#### 2.1.1 含生物碱类成分作用机制

常见的中药生物碱类成分有二萜类、异喹啉类、苦参型、萜类等。其中,起主要镇痛作用的是二萜类和异喹啉类,二萜生物碱是乌头属植物的主要活性成分,具有抗炎镇痛的作用。二萜生物碱又分为C18型、C19型和C20型。二萜生物碱可以抑制Na<sup>+</sup>离子通道,也可以激活Na<sup>+</sup>离子通道。

C18、C19型对Na<sup>+</sup>离子通道结合位点具有高亲和性, 可以通过抑制Na<sup>+</sup>离子通道减缓疼痛。C19型二萜生物碱展现出比吗啡类药物更为显著的镇痛效果, 同时具备非成瘾性的特点。以高乌甲素为例, 它主要通过以下途径发挥作用: 高乌甲素通过阻断特定的电压门控钠离子通道, 直接削弱与疼痛信息传递相关的神经元兴奋性, 从而抑制神经传导; 抑制突触前膜对去甲肾上腺素的重复摄取, 导致突触中去甲肾上腺素的增加, 抑制传入纤维P物质(与疼痛传导相关的神经递质之一)的释放, 从而产生镇痛效果<sup>[34,35]</sup>。乌头碱能够降低炎症组织中的局部血清素(5-hydroxytryptamine, 5-HT)含量, 增加脑中5-HT、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和下丘脑中内啡肽( $\beta$ -endorphin,  $\beta$ -EP)的含量, 从而产生镇痛作用<sup>[36]</sup>。异喹啉类生物碱抑制TNF- $\alpha$ 、IL-6及NO的释放<sup>[37]</sup>, 下调NF- $\kappa$ B的活化和抑制ERK1/2及p38MAPK进而达到镇痛目的<sup>[38]</sup>。

### 2.1.2 含生物碱类镇痛中药

常见的生物碱类中药有乌头、麻黄、鸦片、延胡索等。乌头中的主要成分为毒乌头碱, 毒乌头碱能够抑制神经细胞膜上的钠离子通道, 导致钠离子通道的开放时间延长, 进而使神经细胞的去极化过程延长, 减少疼痛信号的传导<sup>[39]</sup>。麻黄中的麻黄碱, 能够作为肾上腺素的类似物, 激活 $\alpha$ -和 $\beta$ -肾上腺素受体, 从而减少神经元的兴奋性和突触传递, 减轻疼痛感<sup>[10]</sup>。在临床上多用于治疗寒、痹痛及血瘀症等<sup>[40]</sup>。鸦片类药物, 如吗啡、海洛因等, 通过与 $\mu$ -阿片受体结合, 激活受体, 这一过程导致神经细胞内钙离子通道的关闭, 同时开放钾离子通道, 使细胞超极化, 抑制神经元的兴奋性和疼痛信号的传导<sup>[41]</sup>。临床上, 镇痛多使用鸦片类药物, 但因其易成瘾性, 多受限制。延胡索为罂粟科植物的干燥根茎, 其性辛、苦和温, 归心、肝和脾经, 具有理气止痛的功效。目前已从延胡索中提取出20余种生物碱, 包括延胡索甲素、延胡索乙素(tetrahydropalmatine, THP)和去氢延胡索球碱(dehydrocorydaline, DHCB)等<sup>[42]</sup>。延胡索的主要成分对中枢神经系统具有麻痹作用, 并具有良好的镇痛效果, 尤其是醋制品具有较好的镇痛效果且优于一般的解热镇痛药<sup>[43]</sup>。临床应用结果

表明, 延胡索用于治疗三叉神经痛可以提高单纯西药治疗三叉神经疼痛的临床疗效, 同时对慢性腰腿痛、气滞血瘀溃疡病、经期疼痛、胃肠道系统也有一定疗效, 尤其是治疗因疼痛引起的失眠, 效果更加明显<sup>[44,45]</sup>。大鼠输注总生物碱提取物0.5 h后, 从肝静脉采血, 发现六种总生物碱成分, 其中THP的含量较高<sup>[46,47]</sup>, 说明THP是总生物碱提取物中的主要镇痛成分。THP还可以降低子宫组织丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量, 显著抑制大鼠子宫组织细胞核中NF- $\kappa$ B的激活, 下调诱导型一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, iNOS)和COX, 上调I $\kappa$ B蛋白表达<sup>[41]</sup>, 但对血清中MDA含量无显著影响<sup>[48,49]</sup>。注射1 mg/kg延胡索乙素6 h后产生的镇痛效果比2 mg/g曲马多更好<sup>[50]</sup>。

## 2.2 含黄酮类成分

黄酮类化合物是一类在自然界中广泛存在的植物次生代谢产物, 具有多种功能。不仅在植物体内扮演着重要的角色, 在人类的日常生活中也具有显著的益处。

### 2.2.1 含黄酮类成分作用机制

黄酮类化合物具有明显的抗炎作用, 可以下调TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 等炎症因子表达, 减缓炎症反应, 还可以减少Ca<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>离子的内流, 降低神经元兴奋性来镇痛。

### 2.2.2 含黄酮类镇痛中药

槲皮素、芦丁、杨梅素和花青素均属于黄酮类化合物。槲皮素通过提高大鼠的疼痛阈值、降低TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的表达量, 以及抑制Wnt/ $\beta$ -catenin通路的激活来达到镇痛的效果。芦丁可通过下调p38-MAPK-NF- $\kappa$ B和前列腺素, 与其他药物协同产生镇痛作用<sup>[51]</sup>。杨梅素可通过下调PGE<sub>2</sub>、TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 水平来减轻炎症反应和疼痛引起的血管扩张<sup>[52]</sup>, 对疼痛的晚期有明显的抑制作用, 效果可与阿司匹林相当<sup>[47]</sup>。花青素能显著提高大鼠的疼痛阈值, 减少炎症因子的生成, 通过下调TRPV1的磷酸化水平减轻疼痛, 同时减少Ca<sup>2+</sup>和Na<sup>+</sup>离子的内流。

红花为菊科植物, 具有活血通经、散瘀止痛的功效。在临床应用中, 红花具有显著的消肿止痛作用, 尤其是在瘀血止痛方面<sup>[53]</sup>。红花凝胶剂不仅减少了中药对胃肠道的刺激和不良反应, 还提

高了药物的局部浓度,对缓解皮肤外伤引起的感染、出血、炎性渗出和肿胀也有一定作用<sup>[54]</sup>。

花椒不仅具有“杀虫止痒”的作用,还具有“温中止痛”的功效。青花椒碱是花椒的主要成分之一,可用作镇痛和抑菌。在临床研究中,花椒新伤油剂外敷治疗大鼠早期闭合性骨折可降低机械痛阈值和热痛阈值,可降低血清5-HT的含量,抑制了背根神经结节中TRPV1 mRNA的转录水平<sup>[55]</sup>。花椒挥发油与维拉帕米合用,可以协同抑制蟾蜍坐骨神经的神经动作电位传导<sup>[51]</sup>。花椒挥发油常在临床上可用于治疗溃疡性结肠炎和风湿性关节炎引起的疼痛<sup>[56]</sup>。在小鼠热痛反应中,随着花椒总生物碱浓度的增加,小鼠舐后足的时间增长,说明花椒挥发油具有显著的镇痛作用<sup>[57]</sup>。

### 2.3 含香豆素类成分

香豆素类化合物是一类在自然界中广泛存在的植物次生代谢产物,具有多种重要的生物活性。这些化合物不仅在植物体内发挥着重要功能,如作为防御机制对抗病虫害、调节植物生长以及吸引授粉者等,而且在人类的健康领域也展示出显著的潜力。

#### 2.3.1 含香豆素类成分作用机制

炎症在诱发疼痛方面扮演着关键角色,而香豆素类成分则主要通过调节炎症相关信号通路(包括NF- $\kappa$ B/ERK/MAPK等),以实现抗炎作用。这种抗炎作用表现为降低炎症介质(如NO、PGE<sub>2</sub>、TNF- $\alpha$ 等)的表达和分泌,抑制炎症因子(包括IL-1 $\beta$ 、IL-6)的产生。这一调节过程使得炎症引起的疼痛得以有效缓解,从而展现出香豆素类成分在炎症性疼痛管理中的重要价值。

#### 2.3.2 含香豆素类镇痛中药

含有香豆素类成分的中药有川芎、白芷、当归等。川芎中含有川芎素,可以通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路抑制炎症介质NO/iNOS和PGE<sub>2</sub>/COX-2的表达,降低疼痛<sup>[58]</sup>。白芷中的有效成分异欧前胡素表现出了明显的镇痛作用,除异欧前胡素外,水合氧化前胡素和佛手柑内酯也被认为是关键镇痛成分<sup>[59]</sup>。根据网络药理学研究结果,白芷中的香豆素类成分在发挥镇痛作用时主要以蛋白酶为靶点。特别是乙酰胆碱酯酶,它不仅促进神经的发育与再生,还通过水解产生的胆碱成为神经递质的重

要组成部分<sup>[60]</sup>。此外,紫花前胡醇当归酸酯抑制MAP激酶和NF- $\kappa$ B的激活,进而减少促炎细胞因子分泌量<sup>[52]</sup>。当归中的藁本素和当归素可以抑制NF- $\kappa$ B因子水平、抑制Janus激酶2/信号传导及转录激活蛋白3通路,减轻炎症疼痛<sup>[61]</sup>。

### 2.4 含活性多糖类成分

活性多糖类化合物是一类在自然界中广泛存在的生物大分子,是植物、真菌、细菌等生物体的主要次生代谢产物之一,具有多种重要的生物学功能。这些多糖不仅在生物体内发挥着关键作用,如参与细胞壁的结构形成、储存能量以及调节免疫反应等,而且在医学和保健领域也显示出广泛的应用潜力。

#### 2.4.1 含活性多糖类成分作用机制

多糖是一种由超过10个单糖分子缩合、失水而成的聚合物,形成聚合程度不同的混合物。在中药及其复方制剂中,多糖被广泛应用。中药多糖涵盖了植物类、菌类和动物类的多种类型,如纤维素、淀粉、黏液质、果聚糖(如菊糖、麦冬多糖、桔梗多糖)、树胶等<sup>[62,63]</sup>。

多糖可能通过抑制炎症反应来减轻疼痛。从灵芝中提取到的杂多糖,主要成分为葡聚糖,相对分子质量为17 400,这些多糖通过调节IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和白介素-10(interleukin-10, IL-10)的表达,减少炎症,抑制了牙周炎引起的骨质流失<sup>[64]</sup>。此外,高剂量马齿苋多糖给药组对小鼠的耳肿胀、肉芽肿增生和热板法导致的舔足反应潜伏期时间均产生了显著的镇痛效果<sup>[65]</sup>。目前,多糖在镇痛方面的研究主要停留在实验观察阶段,对于其具体的镇痛通路调控仍存在不清晰之处,需要进一步深入的研究。

#### 2.4.2 含活性多糖类镇痛中药

活性多糖类镇痛中药有阿胶、板蓝根、茯苓、枸杞等。70%乙醇提取的板蓝根具有显著的抗炎和镇痛活性,通过减少炎症因子PGE<sub>2</sub>和TNF- $\alpha$ 的释放量来发挥作用<sup>[66]</sup>。当炎症发生,血清中NO含量急剧上升,与氧自由基结合增强细胞毒性<sup>[67]</sup>。黄柏提取物表现出有效的调节作用,能够间接抑制小鼠在LPS诱导下的NO释放和iNOS产生,从而抑制疼痛的发生<sup>[68]</sup>。高剂量、中剂量和低剂量党参均对冰醋酸引起的小鼠疼痛性反应产生抑制作用<sup>[69]</sup>,

而且, 随着剂量的增加, 抑制作用呈现出增强的趋势<sup>[70]</sup>。茯苓提取物通过下调iNOS和COX-2蛋白的表达, 抑制炎症介质NO、PGE<sub>2</sub><sup>[71]</sup>和炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 的产生来发挥抗炎镇痛作用<sup>[72]</sup>。

### 3 中药镇痛研究进展

目前, 中药镇痛的主要形式仍以复方为主, 其中较为知名的有芍药甘草汤和血府逐瘀汤。芍药甘草汤以其平和的性质和调和作用, 在缓解疼痛方面具有良好的效果, 尤其适用于因肝气不畅引起的疼痛。而血府逐瘀汤则专注于活血化瘀, 对于血瘀所致的疼痛, 如痛经、关节疼痛等, 表现出显著的疗效。这些复方通过多种药材的协同作用, 能够更全面地缓解疼痛, 调理身体的整体状态。

#### 3.1 芍药甘草汤

芍药甘草汤(芍药12 g+炙甘草12 g)出自《伤寒论》。现代临床常用其治疗腰腿痛、胃绞痛以及伴有腰椎病变的坐骨神经痛、面肌痉挛、三叉神经痛等多种疼痛症。已有研究表明, 芍药甘草汤既能抑制外周神经末梢引起的疼痛又能抑制继发的炎症反应所致的疼痛, 此外, 可以明显降低造模小鼠血清和脊髓中NO含量, 下调TRPV1蛋白表达缓解痛觉超敏, 增强超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力<sup>[73]</sup>。

#### 3.2 血府逐瘀汤

血府逐瘀汤主要用于治疗血瘀症, 以达到镇痛的作用, 该方剂源于清代名医王清任的《医林改错》。血府逐瘀汤的主要功效是活血化瘀、行气止痛, 常用于治疗胸中血瘀导致的胸痛、头痛、失眠、心悸等症状<sup>[74]</sup>。在研究子宫内异位症痛经行以中药治疗临床前研究中, 血府逐瘀汤加减方研究组总有效率为95%, 显著高于对照组, 说明子宫内异位症痛经行以血府逐瘀汤加减方治疗效果显著, 可有效改善患者临床症状, 缓解疼痛, 降低疾病复发率。杨宪煌<sup>[75]</sup>的血府逐瘀汤(当归15 g、赤芍10 g、川芎10 g、生地10 g、柴胡10 g、枳壳10 g、桔梗10 g、桃仁10 g、红花10 g、川牛膝10%水煎服)通过一天2剂, 10剂为1个疗程加减治疗偏头痛患者86例, 治疗结果有效率为92%, 方中以当归、赤芍、川芎、桃仁和红花活血为伍,

配伍柴胡、桔梗与枳壳等宽胸行气、调畅气机, 全方活血为主, 兼以行气, 以奏活血化瘀、行气止痛之效。对心血管模型大鼠心肌细胞也有一定的保护作用。

#### 3.3 其他镇痛复方

下表总结了中药相关的临床前试验结果和效果评价(表1)。使用的中药复方组成及配比虽然各有不同, 但在这些复方中, 白芷、当归、延胡索使用的频率较高。受试药物大部分采用口服的给药方式, 活体的疼痛观察指标主要是扭体反应次数和热敏疼痛阈值, 所有的中药药方在临床实验中均明显减少实验动物的扭体反应次数, 增大热敏疼痛。生化层面的疼痛指标主要是检测血清中降钙素、基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)、5-HT、NO、iNOS水平, 脑组织中NE、多巴胺(dopamine, DA)、5-HT、5-羟基吲哚乙酸、内皮素(endothelin, ET)和前脑啡肽原(proenkephalin, PENK)水平。大部分中药复方, 都能起到一定的调节作用, 说明中药在镇痛领域有着极大的发展潜力。

### 4 结语

疼痛是一种复杂、多因素的疾病, 因此, 单一靶点药物很难达到令人满意的治疗效果。中药复方在治疗疼痛方面具有显著的优势, 尤其在偏头痛、胃溃疡、冠心病等疾病的治疗中表现出良好的疗效。随着镇痛类中药研究的深入, 越来越多的研究开始探讨其单体或组分的镇痛机制。考虑到中医药的多因素特性和系统控制特点, 中医药的应用可能为镇痛药物发展提供一种很有前景的治疗方法。

据报道, 一些生物活性化合物和合成类似物在体内和体外都具有镇痛的潜力, 并有可能作为替代镇痛药物进行进一步探索。许多中药都被发现具有显著的镇痛作用, 其中一些已经得到了深入的药理学研究。例如, 从姜科植物中提取的姜黄素, 它可以通过影响阿片类系统来缓解糖尿病周围神经性疼痛<sup>[88]</sup>。乌头类生物碱能够调控肾上腺素能系统, 发挥出色的抗炎止痛作用; 雪上一枝蒿甲素则可作用于嘌呤能受体(P2X)通路, 参与外周镇痛<sup>[89]</sup>。此外, 芍药苷和钩藤碱等物质能够抑

表1 中药复方治疗疼痛的临床前实验情况表

中药复方	动物模型	造模方式	试验方法	观察指标	试验结果	参考文献
平肝止痛颗粒：水牛角、夏枯草、藜本、蔓荆子、栀子、川芎、当归、黄芩、生地、延胡索	Wistar大鼠	右肩皮下注射硝酸甘油致偏头痛	5.32 g/kg、2.66 g/kg、1.33 g/kg，连续给药7 d	扭体反应次数，挠头次数，睡眠时间	均可明显降低模型大鼠血清中ET、PENKCGRP、5-HT含量水平；扭体反应次数，挠头次数明显降低；睡眠时间延长	[76]
复方制剂参黄颈康片：丹参、黄芪、白术、姜黄、当归、煅牡蛎等中药	KM小鼠	皮下注射10%鸡蛋清致足跖肿胀	连续7 d，灌胃体积0.5 mL	扭体反应次数，热敏疼痛阈值	扭体反射的次数明显减小；热敏疼痛阈值增大	[77]
川菊止痛胶囊：川芎、柴胡、菊花、当归等中药	SD大鼠	皮下注射硝酸甘油致偏头痛	1.6 g/kg、0.8 g/kg、0.4 g/kg，连续灌胃5 d	挠头次数、血管NO、NOS、CGRP、ET-1水平、脑组织鼠脑组织中NE、DA、5-HT、5-HIAA水平	挠头次数减少；血管内NO、NOS、CGRP水平显著降低，ET-1水平无明显变化；脑组织NE、DA、5-HT水平显著升高，5-HIAA水平显著降低	[78]
二黄凝胶贴膏：大黄、黄柏、血竭、川木香、羌活、白芷、延胡索	KM小鼠	皮下注射5%福尔马林溶液20 μL致痛	4.57 g/cm <sup>2</sup> ，涂抹	血清中IL-1β、TNF-α含量	IL-1β与TNF-α含量降低	[79]
复方黄柏散：川黄柏、大黄、当归、丹参、苍术和甘草	KM小鼠	右耳前后两面分别涂布二甲苯致耳肿胀	24.4 mg/kg、48.8 mg/kg、97.6 mg/kg每日灌胃，连续给药7 d	扭体反应次数、热敏疼痛阈值	扭体反应次数减少，热敏疼痛阈值明显升高	[80]
复方芪芍颗粒：黄芪、川芎、牛膝、红花、桃仁、当归、益母草、独活、秦艽、羌活、荆芥、小罗伞、六棱菊、香附	Wistar大鼠	右后足垫尾根处分别注射0.1 mL CFA	2 g/mL、1 g/mL、0.5 g/mL	机械痛阈值、脊髓组织中IL-6表达水平	疼痛阈值明显升高，脊髓组织中IL-6表达水平降低	[81]
桂枝加葛根汤：麻黄、桂枝、芍药、生姜、大枣、甘草、葛根	KM小鼠	后足跖注射5%福尔马林溶液	0.5 g/kg、1.0 g/kg、1.5 g/kg，连续灌胃四周	记录小鼠注射后0~5 min和15~30 min的累计舔足时间	显著降低两段时段内的舔足时间	[82,83]
芪龙头痛颗粒：黄芪、白芷、当归、葛根、白藜、川芎、菊花、地龙、炙甘草、乳香、没药、天麻	SD大鼠	腹腔注射硝酸甘油	3.6 g/kg、1.8 g/kg、0.9 g/kg，连续灌胃7 d	15 min内扭体次数；热敏反应速度	扭体反应次数减少，热敏疼痛阈值明显升高	[84]
四妙君逸软膏：延胡索、花椒、三七、没药	KM小鼠	10 mL/kg腹腔注射0.6%冰醋酸	2.6 g/kg，涂抹2次/d	血清中β-EP和PGE <sub>2</sub> 的检测小鼠脑组织中HT2A、GABA受体检测	血清β-EP、PGE <sub>2</sub> 含量显著升高；HT2A、GABA受体表达显著升高	[85]
头痛宁胶囊：川芎、生白芍、香附、地龙等	SD大鼠	皮下注射硝酸甘油注射液10 mg/kg	0.15 g/kg、0.3 g/kg、0.6 g/kg，连续灌胃7 d	NO、5-HT含量检测	血清NO含量非常显著下降，脑干组织5-HT含量明显增多	[86]
消肿止痛胶囊：丹参、当归、赤芍、醋延胡索、土鳖虫、酒大黄、三七、冰片	家兔	将兔俯卧固定于硬伤架上，使500 g的砝码从40 cm高处坠落，造成兔右侧大腿部损伤性血肿	20 mg/mL、4 mL/kg，每日2次	血清IL-1β及IL-6含量测定血液黏度测定组织形态学观察	治疗组血清IL-1β及IL-6含量降低；血液黏度下降；肌纤维形态大致正常	[87]

制COX活性，减少致痛物质的分泌<sup>[90,91]</sup>。这些活性成分或组分的研究为揭示镇痛类中药复方的作用机制提供了重要依据，中药复方能够从中枢和外周两个方面发挥镇痛作用。在中枢系统方面，中

药复方可以增加5-HT含量及其受体的表达；激活阿片受体，促进β-内啡肽(β-EP)的释放；增加中枢儿茶酚胺能系统内NE和DA的释放；抑制GABA含量及其受体的表达，并降低脑组织中CGRP的含

量。在外周镇痛方面, 中药复方的作用研究较多, 主要与炎症因子的调控有关。例如, 增加抗炎细胞因子的释放、降低促炎因子的含量, 以及调节 NF- $\kappa$ B、MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路等。此外, 增加内源性镇痛物质的释放也是其重要机制之一。一些中药复方还能通过降低血液黏稠度、改善血液循环来达到镇痛效果。这些中药镇痛的机制可能涉及多个途径, 包括中枢神经系统的调节、炎症反应的抑制、神经传导的调节等。一些中药的镇痛作用也可能与其抗氧化、抗炎、抗神经炎症等多种药理活性相关。尽管中药复方在镇痛治疗中展现出显著优势, 但其成分复杂性也带来了研究上的挑战: 剂量控制困难, 不同批次药材质量差异大, 难以保证每次服用的剂量和效果一致; 机制也尚不明确, 虽然有部分机制被揭示, 但整体的镇痛机制尚不完全清楚, 尤其是多成分协同作用的机制研究较少。未来的研究可以结合转录组学、蛋白质组学、代谢组学等技术, 全面解析中药复方的作用机制和成分间的相互作用; 根据患者的基因组信息和代谢特征, 制定个性化的中药复方治疗方案, 提高治疗效果和安全性; 利用现代化学分析技术, 从中药中分离出多种活性成分, 并通过合成修饰提高其稳定性和生物利用度; 开展大规模、多中心、双盲、随机对照的临床试验, 科学验证中药复方的镇痛效果和安全性, 为临床应用提供坚实依据; 也可以开发新型给药系统, 如纳米载药系统、控释制剂等, 提高中药活性成分的靶向性和治疗效果; 深入研究中药复方中多成分的协同作用机制, 揭示其整体调控特点, 为中药复方的优化提供理论依据, 将有助于开发出更为有效的镇痛药物。

### 参考文献

- [1] Halliday L, Nelson SM, Kearns RJ. Epidural analgesia in labor: a narrative review. *Intl J Gynecol Obste*, 2022, 159(2): 356-364
- [2] Zhou X, Zhang YC, Lu KQ, et al. The role of p38 mitogen-activated protein kinase-mediated f-actin in the acupuncture-induced mitigation of inflammatory pain in arthritic rats. *Brain Sci*, 2024, 14(4): 380
- [3] Ju L, Hu P, Chen P, et al. Huoxuezhitong capsule ameliorates MIA-induced osteoarthritis of rats through suppressing PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B pathway. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110471
- [4] Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, et al. Neuromodulation for chronic pain. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2111-2124
- [5] Falcicchia C, Tozzi F, Arancio O, et al. Involvement of p38 MAPK in synaptic function and dysfunction. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5624
- [6] Melamed Kadosh D, Beenstock J, Engelberg D, et al. Differential modulation of the phosphoproteome by the MAP kinases isoforms p38 $\alpha$  and p38 $\beta$ . *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12442
- [7] Dong N, Li X, Xue C, et al. *Astragalus polysaccharides* alleviates LPS-induced inflammation via the NF- $\kappa$ B/MAPK signaling pathway. *J Cell Physiol*, 2020, 235(7-8): 5525-5540
- [8] Liu B, Zhang Y, Yang Z, et al.  $\omega$ -3 DPA protected neurons from neuroinflammation by balancing microglia M1/M2 polarizations through inhibiting NF- $\kappa$ B/MAPK p38 signaling and activating neuron-BDNF-PI3K/AKT pathways. *Mar Drugs*, 2021, 19(11): 587
- [9] Li FS, Weng JK. Demystifying traditional herbal medicine with modern approach. *Nat Plants*, 2017, 3(8): 17109
- [10] Iba M, Kim C, Kwon S, et al. Inhibition of p38 $\alpha$  MAPK restores neuronal p38 $\gamma$  MAPK and ameliorates synaptic degeneration in a mouse model of DLB/PD. *Sci Transl Med*, 2023, 15(695): eabq6089
- [11] Chen X, Ning Y, Wang B, et al. HET0016 inhibits neuronal pyroptosis in the immature brain post-TBI via the p38 MAPK signaling pathway. *Neuropharmacology*, 2023, 239: 109687
- [12] Huang Y, Zhang D, Li Z, et al. Moxibustion eases chronic inflammatory visceral pain in rats via MAPK signaling pathway in the spinal cord. *J Pain Res*, 2019, 12: 2999-3012
- [13] Chen T, Zhang WW, Chu YX, et al. Acupuncture for pain management: molecular mechanisms of action. *Am J Chin Med*, 2020, 48(4): 793-811
- [14] Li A, Zhang JY, Xiao X, et al. Hepatorenal protective effects of medicinal herbs in An-Gong-Niu-Huang Wan (AGNH) against cinnabar- and realgar-induced oxidative stress and inflammatory damage in mice. *Food Chem Toxicol*, 2018, 119: 445-456
- [15] Jimi E, Huang F, Nakatomi C. NF- $\kappa$ B signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6275
- [16] Liang W, Zhang T, Zhang M, et al. Daphnetin ameliorates neuropathic pain via regulation of microglial responses and glycerophospholipid metabolism in the spinal cord. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(6): 789

- [17] Wu Y, Yang Y, Wang L, et al. Effect of *Bifidobacterium* on osteoclasts: TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B inflammatory signal pathway-mediated mechanism. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1109296
- [18] Verma S, Dutta A, Dahiya A, et al. Quercetin-3-rutinoside alleviates radiation-induced lung inflammation and fibrosis via regulation of NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ 1 signaling. *Phytomedicine*, 2022, 99: 154004
- [19] Xi MY, Li SS, Zhang C, et al. Nalbuphine for analgesia after orthognathic surgery and its effect on postoperative inflammatory and oxidative stress: a randomized double-blind controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 78(4): 528-537
- [20] Ruan D, Wang Y, Li S, et al. Nalbuphine alleviates inflammation by down-regulating NF- $\kappa$ B in an acute inflammatory visceral pain rat model. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2022, 23(1): 34
- [21] Liu ZK, Ng CF, Shiu HT, et al. A traditional Chinese formula composed of Chuanxiong Rhizoma and Gastrodiae Rhizoma (Da Chuanxiong Formula) suppresses inflammatory response in LPS-induced RAW 264.7 cells through inhibition of NF- $\kappa$ B pathway. *J EthnoPharmacol*, 2017, 196: 20-28
- [22] Mi H, Liu F, Li H, et al. Anti-inflammatory effect of Chang-An-Shuan on TNBS-induced experimental colitis in rats. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 315
- [23] Zhang Y, Tian Y, Zhong X, et al. RNF31-mediated IKK $\alpha$  ubiquitination aggravates inflammation and intestinal injury through regulating NF- $\kappa$ B activation in human and mouse neonates. *Life Sci*, 2024, 352: 122893
- [24] Deng L, Dourado M, Reese RM, et al. Nav1.7 is essential for nociceptor action potentials in the mouse in a manner independent of endogenous opioids. *Neuron*, 2023, 111(17): 2642-2659
- [25] Zhang Y, Li Y, Zhou L, et al. Nav1.8 in keratinocytes contributes to ROS-mediated inflammation in inflammatory skin diseases. *Redox Biol*, 2022, 55: 102427
- [26] Zhou X, Ma T, Yang L, et al. Spider venom-derived peptide induces hyperalgesia in Nav1.7 knockout mice by activating Nav1.9 channels. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2293
- [27] Yuan WX, Xiao ZC, Sun YY, et al. Study on long-acting analgesic lappaconitine hydrobromide lyotropic liquid crystal injection. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 58(6): 1685-1692
- [28] Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature*, 2003, 426(6966): 517-524
- [29] Yu X, Zhao X, Li L, et al. Recent advances in small molecule Nav 1.7 inhibitors for cancer pain management. *Bioorg Chem*, 2024, 150: 107605
- [30] Souza Monteiro de Araujo D, Nassini R, Geppetti P, et al. TRPA1 as a therapeutic target for nociceptive pain. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(10): 997-1008
- [31] Wei J, Su W, Zhao Y, et al. Maresin 1 promotes nerve regeneration and alleviates neuropathic pain after nerve injury. *J Neuroinflamm*, 2022, 19(1): 32
- [32] Mahmoud O, Soares GB, Yosipovitch G. Transient receptor potential channels and itch. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(1): 420
- [33] 张尹, 高召兵, 辛晓明, 等. 高乌甲素药理活性的研究进展. *生命科学*, 2021, 33(9): 1089-1095
- [34] 黄茜, 孙明丽, 李腾飞, 等. 乌头生物碱镇痛作用及机制研究进展. *神经药理学报*, 2017, 7(3): 21-32
- [35] 吴国泰, 牛亭惠, 刘五州, 等. 藏药唐古特乌头总生物碱的急性毒性及抗炎镇痛作用. *中国民族民间医药*, 2017, 26(10): 28-32
- [36] 许多河, 李兰霞, 李生伟. 乌头类中药及其制剂的镇痛作用研究. *中国农村卫生*, 2019, 11(12): 38
- [37] Zheng DS, Ji H, Hu QH. Advances in research of traditional Chinese analgesic medicine. *Chin J New Drugs*, 2017, 26(7): 782-786
- [38] Gao Y, Fan H, Nie A, et al. Aconitine: a review of its pharmacokinetics, pharmacology, toxicology and detoxification. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115270
- [39] Stohs SJ, Shara M, Ray SD. *p*-Synephrine, ephedrine, *p*-octopamine and *m*-synephrine: comparative mechanistic, physiological and pharmacological properties. *Phytother Res*, 2020, 34(8): 1838-1846
- [40] 卓小玉, 陈晶, 田明, 等. 麻黄的化学成分与药理作用研究进展. *中医药信息*, 2021, 38(2): 80-83
- [41] Greentree LB. No opium for pain. *JAMA*, 1978, 239(16): 1610
- [42] 王建明, 夏文娟. 元胡止痛片中延胡索乙素的含量与镇痛作用相关性的研究. *中国医药导刊*, 2011, 13(1): 176-177
- [43] 王建梅. 散瘀定痛汤联合针刺治疗原发性三叉神经痛的临床观察. *中国民间疗法*, 2023, 31(21): 71-73
- [44] 段新宇, 霍志鹏, 冯心池, 等. 青藤碱治疗痛风性关节炎的药理研究进展. *天津药学*, 2024, 36(1): 73-78
- [45] 陈之, 杜丹丹, 高雅, 等. 川芎嗪对神经病理性疼痛模型大鼠血、脑药代动力学及其镇痛活性的影响. *中国中药杂志*, 2024, 49(6): 1632-1640
- [46] 章宪慧, 沈雪, 王丽丽, 等. 当归有效组分防治原发性痛经模型大鼠配伍优化的实验研究. *时珍国医国药*, 2023, 34(11): 2637-2640
- [47] 冷菲菲, 王东雨, 孙宇强, 等. 元胡止痛方与艾灸联合癌痛三阶梯规范化用药在安宁疗护患者疼痛中的研究. *中国医药科学*, 2023, 13(20): 95-98
- [48] 文蕊鑫, 王泽, 陈玥雯, 等. 基于药物转运体的元胡止痛方药效成分延胡索乙素、巴马汀、原阿片碱、欧前胡

- 素和异欧前胡素跨血脑屏障机制研究. 药物评价研究, 2023, 46(3): 552-558
- [49] Alhassen L, Dabbous T, Ha A, et al. The analgesic properties of *corydalis yanhusuo*. *Molecules*, 2021, 26(24): 7498
- [50] 张晓旭, 孙琳, 葛乃真, 等. 延胡索治疗痛经的作用机制研究进展. 吉林中医药, 2023, 43(3): 363-367
- [51] Hashemzaei M, Rezaee R. A review on pain-relieving activity of berberine. *Phytother Res*, 2021, 35(6): 2846-2853
- [52] Latief N, Anand S, Lingaraju MC, et al. Effect of trimeric myricetin rhamnoside (TMR) in carrageenan-induced inflammation and caecal ligation and puncture-induced lung oxidative stress in mice. *Phytother Res*, 2015, 29(11): 1798-1805
- [53] Tong Y, Zhou XM, Wang SJ, et al. Analgesic activity of myricetin isolated from *Myrica rubra* Sieb. et Zucc. leaves. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(4): 527-533
- [54] 白启荣, 郭姣洁, 吴娇. 红花的化学成分及药理作用研究进展. 新乡医学院学报, 2024, 41(1): 88-94,100
- [55] 舒畅, 蔺兴遥, 吴建军. 红花凝胶剂抗炎镇痛作用的实验研究. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(1): 72-73
- [56] 沈景寿. 花椒新伤油剂外敷治疗大鼠闭合性骨折早期基于TRPV1通路的镇痛机制研究[D]. 成都体育学院, 2020
- [57] 沈景寿. 花椒新伤油剂外敷治疗大鼠闭合性骨折早期基于TRPV1通路的镇痛机制研究[D]. 成都: 成都体育学院, 2020
- [58] Wu G, Wu H, Kanfer I. Analgesia synergism of essential oil from pericarp of *Zanthoxylum schinifolium* and verapamil. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014(1)(1): 505876
- [59] 杨超, 张卫花, 赵可心, 等. 白亮独活化学成分及其药理作用研究进展. 医药导报, 2024, 1-16
- [60] Xie Y, Zhang H, Zhang Y, et al. Chinese angelica polysaccharide (CAP) alleviates LPS-induced inflammation and apoptosis by down-regulating COX-1 in PC12 cells. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(4): 1380-1388
- [61] 雷璐, 何清春, 杨轶. 花椒素对疼痛的改善作用及对炎症介质的影响. 世界临床药物, 2023, 44(1): 32-38
- [62] 侯悦, 靳灿, 文畅, 等. 中药多糖作用机制与靶向性的研究进展. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 1-33
- [63] 徐方彪, 王新志, 孙田焯, 等. 基于网络药理学白芷香豆素类镇痛作用研究. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 196-199,274-275
- [64] 牟春燕, 殷越, 沈子芯. 当归化学成分及药理作用研究进展. 山东中医杂志, 2024, 43(5): 544-551
- [65] Liu C, Zhao XY, Tian YY, et al. Research progress in the biological activity and pharmacological application of carbohydrate components in Chinese materia medica. *Clin J Tradit Chin Med*, 2024, 48(1): 256-260
- [66] 张莉野, 田成旺, 刘素香, 等. 桂枝茯苓方的化学成分、药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析. 中草药, 2019, 50(2): 265-272
- [67] Chen Z, Qin W, Lin H, et al. Inhibitory effect of polysaccharides extracted from Changbai Mountain *Ganoderma lucidum* on periodontal inflammation. *Heliyon*, 2023, 9(2): e13205
- [68] 赵蕊, 吴桐, 陈昭, 等. 马齿苋多糖对小鼠抗炎及镇痛作用的实验研究. 黑龙江八一农垦大学学报, 2017, 29(5): 28-32
- [69] 马毅敏, 李娜, 刘承伟, 等. 板蓝根不同提取部位抗炎镇痛活性比较研究. 中草药, 2014, 45(17): 2517-2521
- [70] Sun Y, Lenon GB, Yang AWH. Phellodendri cortex: a phytochemical, pharmacological, and pharmacokinetic review. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 7621929
- [71] 孙甲友. 川芎和党参的化学成分研究 II. 野棉花地上部分抗炎镇痛药效作用评价[D]. 宁夏医科大学, 2017
- [72] 张伟东, 金曦. 平肝止痛颗粒对肝阳上亢型偏头痛大鼠模型血浆中CGRP和5-HT影响. 世界中医药, 2017, 12(3): 614-617,622
- [73] 杨浩, 刘婷婷, 曾荧, 等. 芍药甘草汤通过JAK2/STAT3信号通路对神经病理性疼痛大鼠的镇痛及对免疫调节机制影响. 中国中医急症, 2024, 33(4): 595-600
- [74] 黄舒淳, 张秋雁, 杨漾, 等. 基于线粒体钙稳态探讨血府逐瘀汤对冠心病血瘀证模型大鼠的作用机制. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(6): 951-959
- [75] 杨宪煌. 血府逐瘀汤加减治疗偏头痛86例临床观察. 云南中医中药杂志, 2007, 7: 26
- [76] 秦瑞, 金曦. 平肝止痛颗粒对偏头痛(肝阳上亢型)大鼠血浆中ET、PENK含量的影响. 中国中医急症, 2017, 26(5): 786-788
- [77] 刘新宇, 刘春娜, 张晓妍. 参黄颈康片镇痛抗炎作用及对炎症因子影响研究. 中成药, 2011, 33(7): 1223-1225
- [78] 李凤金, 霍金海, 张树明, 等. 川菊止痛胶囊对偏头痛大鼠脑组织NF- $\kappa$ B信号通路的影响. 中药药理与临床, 2019, 35(3): 133-137
- [79] 朱力阳, 涂禾, 马建, 等. 二黄凝胶贴膏镇痛抗炎作用及机制研究. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 148-151
- [80] 彭丹. 复方黄柏散的镇痛抗炎作用. 中国医院药学杂志, 2012, 32(14): 1108-1111
- [81] 陈利锋, 丰瑞兵, 杨晨曦. 复方芪芍颗粒对佐剂型关节炎大鼠的镇痛作用及机制研究. 华南国防医学杂志, 2018, 32(8): 513-516,544
- [82] 孙有智, 唐苏媛, 赵益, 等. 经典名方桂枝加葛根汤考证. 中华中医药学刊, 2023, 41(7): 1-9
- [83] 马麟, 赵玉堂. 桂枝加葛根汤抗炎镇痛作用研究. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 249-251
- [84] 吴小芳, 黄怀, 张梅奎. 芪龙头痛颗粒镇痛作用实验研

- 究. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(2): 63-66
- [85] 刘钰, 何永恒. 四妙君逸软膏镇痛机制的实验研究. 中药材, 2016, 39(9): 2132-2135
- [86] 赵璇, 孙军连, 高秀先. 头痛宁胶囊辅助治疗对偏头痛患者脑血流灌注指标及生活质量的影响. 中国当代医药, 2024, 31(12): 19-22,31
- [87] 邢花妮, 隋秀丽, 宋文静, 等. 消肿止痛胶囊治疗兔急性软组织损伤的作用机制研究. 中医正骨, 2011, 23(12): 18-21
- [88] Dasuni Wasana PW, Hasriadi Muangnoi C, Vajragupta O, et al. Curcumin and metformin synergistically modulate peripheral and central immune mechanisms of pain. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 9713
- [89] Duan DD, Wang Z, Wang Y. New omic and network paradigms for deep understanding of therapeutic mechanisms for Fangji of traditional Chinese medicine. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(6): 903-905
- [90] Kumar S, Panda SP. Comprehensive in silico analysis of *Uncaria tomentosa* extract: chemical profiling, antioxidant assessment, and CLASP protein interaction for drug design in neurodegenerative diseases. *Curr Comput Aided Drug Des*, 2024. doi: 10.2174/0115734099284849231212095407
- [91] Zhou J, Wang L, Wang J, et al. Paeoniflorin and albiflorin attenuate neuropathic pain via MAPK pathway in chronic constriction injury rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016(1): 8082753