

丹参镇痛药理作用的研究进展*

王苗^{1,2}, 乔利³, 绪扩², 李卉², 付先军^{1,2,4,5**}

(1. 山东中医药大学药学院 济南 250355; 2. 山东中医药大学青岛中医药科学院海洋中药研究中心 青岛 266000;
3. 山东中医药大学实验中心 济南 250355; 4. 山东省中医药组学工程技术研究中心 济南 250355;
5. 山东中医药大学中医药经典理论教育部重点实验室 济南 250355)

摘要:疼痛是现今困扰人类健康最严重的问题之一,药物治疗是目前临床治疗疼痛的主要方式之一。临床常用的镇痛药物在治疗疼痛时常伴有许多副作用,镇痛效果仍不太理想。丹参是常见的活血化瘀类中药,《中国药典》记载其具有“通经止痛”的功效。通过文献挖掘发现,丹参具有悠久的历史治疗疼痛的历史。现代药理学对丹参的镇痛作用、靶点及作用机制也进行了深入研究,发现丹参具有良好的镇痛药理活性,且其镇痛具有多靶点、多机制、副作用小的特点。本文通过系统检索和挖掘丹参镇痛研究文献,综述丹参镇痛的作用靶点、作用机制和相关成分,发现丹参镇痛的外周和中枢机制分别为调节外周神经元和脊髓中与疼痛相关的因子、受体及信号通路,丹参镇痛的成分主要有丹参酮ⅡA、隐丹参酮、丹酚酸B、丹酚酸C和丹酚酸A,两种丹参酮化合物都含有邻醌型结构母核,三种酚酸类成分则都含有多个酚羟基。论文为丹参镇痛作用的临床应用、镇痛方案的提出以及相关镇痛药物的研发提供了参考依据。

关键词:丹参 通经止痛 活性成分 镇痛机制

doi: 10.11842/wst.20211006001 中图分类号: R285 文献标识码: A

疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验,或与此相似的经历^[1]。虽然疼痛能够作为机体防御外界刺激的警告,但持续性的疼痛是有害的。目前,在全球范围内疼痛仍然是十分令人头痛的难题。据统计,2020年全球疼痛的患病率约为38%,美国和欧洲地区慢性疼痛的发生率为12%–25%,中低收入国家的慢性疼痛发生率高达34%–41%,在我国,慢性疼痛的发生率为35.9%,慢性疼痛患者超过3亿人,且每年以2000万的速度增长^[2]。目前国内外疼痛的治疗方案很多,包括药物治疗、基因疗法等^[3–5]。虽然治疗疼痛的方法很多,但药物治疗仍是目前治疗疼痛的主要手段之一,且应用最多的当属阿片类药物。然而,阿片类药物在治疗疼痛上存在一些明显的不足,例如,在治疗某些类型的疼痛,如神经病理性疼痛方面,阿片类药物的药效就不十分理

想,此外,其镇痛还具有成瘾性、副作用多、治疗范围窄等特征^[6–8]。因此,寻找疗效好、副作用低的治疗疼痛方案是目前全球面临的一个难题。

中药有着治疗疼痛悠久的历史,并且具有镇痛效果确切、副作用少等优势^[9]。丹参是我国传统的中药材,是唇形科植物丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge.)的干燥根和根茎,具有活血祛瘀,通经止痛,清心除烦,凉血消痛的功效^[10]。大量文献记载表明丹参具有多种镇痛作用,《证类本草》中记载丹参“能治脚弱痿痹,主中恶,治百邪鬼魅,腹痛”;《本草纲目》记载丹参可“排脓止痛,治疝痛”;《本草易读》记载丹参能“止肠鸣腹痛”,《本草从新》记载丹参可治“骨节痛……又治目赤疝痛”^[11–14]。历年不同版本《中国药典》也都有记载了丹参的镇痛作用:1963年版《中国药典》记载丹参:“主治妇女月经不调,癥瘕、积聚、骨节疼痛”^[15],1977至

收稿日期:2021-10-06

修回日期:2022-02-21

* 国家科学技术部国家重点研发计划项目(2017YFC1702703):丹参核心功效与生物学机制研究,负责人:付先军。

** 通讯作者:付先军,山东中医药大学教授,博士生导师,主要研究方向:中药性效评价及其机制研究。

2020版《中国药典》也描述丹参具有“活血祛瘀、通经止痛”等功效^[10,16-23]。现代药理学研究发现,丹参可治疗多种类型的疼痛,如可治疗神经性疼痛等临床较为难治的疼痛,且具有药效显著、副作用低的特点^[24-28]。

虽然有大量研究发现丹参有较好的镇痛作用,但目前尚未发现学者对丹参镇痛作用做系统的整理和总结。本文通过检索并筛选了中国知网(CNKI)和美国国立生物技术信息中心(NCBI-PubMed)数据库中的相关文献,分析并总结了丹参镇痛作用的物质基础、靶点及作用机制,归纳丹参镇痛作用的特点与规律,以期为丹参镇痛作用的临床应用、临床镇痛药物的开发以及镇痛方案的提出提供参考。

1 丹参镇痛作用的药理研究及临床试验

文献报道显示,丹参、丹参成分及其制剂均表现出较好的镇痛效果^[29-37]。实验研究发现,丹参提取物、丹参酮类成分、酚酸类成分均可提高尿酸单钠(MSU)致痛模型^[29]、完全弗氏佐剂(CFA)诱导的炎性疼痛模型^[34,38]、坐骨神经慢性压迫型损伤模型(CCI)^[39-45]以及链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病周围神经痛(PDN)^[46-48]等实验模型大鼠的机械疼痛或热疼痛阈值(见表1)。近10年的临床试验发现,丹参制剂或含丹参方剂在各种疼痛的治疗上均表现出较高的有效率。例如,在治疗心绞痛时,丹参制剂(复方丹参滴丸、冠心丹参滴丸、丹红注射液、复方丹参注射液、注射液丹参多酚酸盐等)在临床试验中治疗心绞痛的有效率可达90%左右(临床用于治疗心绞痛的西药有效率多在75%左右)^[49-57]。此外,丹参饮有较好的

治疗胃痛的效果,临床有效率可达90%左右;丹参注射液配合硬膜外阻滞法治疗带状疱疹后遗痛,总有效率可达80%左右;注射用丹参冻干治疗消化道癌痛,有效率亦可达80%^[58-62]。通过这些研究我们发现,丹参具有镇痛作用,且镇痛效果较好,这说明,无论是丹参药材,还是丹参和其他药物配伍应用于镇痛,都是很好的选择。

2 丹参镇痛机制的研究

根据刺激对神经系统不同区域效应器的影响,可将疼痛的发生机制分为:①外周机制,刺激引起周围神经病变及初级感觉神经元活动的变化;②中枢机制,脊髓及以上中枢效应器传递疼痛信息^[66-67]。丹参及其成分可通过外周机制和中枢机制发挥镇痛作用。丹参镇痛的外周和中枢机制则分别为调节外周神经元和脊髓中与疼痛相关的因子、受体及信号通路。虽然丹参镇痛的外周和中枢机制所调控效应器的位置以及作用的具体靶点有所不同,但是,丹参的外周和中枢镇痛作用都与调节炎症因子及相关信号通路有一定的关系,这说明丹参的镇痛作用可能和其抗炎作用有一定的联系^[27,31,34,38],而具体的作用机制则需要进行深入的研究(见图1)。

2.1 丹参镇痛的外周机制

研究发现,丹参化合物发挥镇痛药理活性的外周机制包括调控背根神经节(Dorsal root ganglion, DRG)离子通道的活动;下调炎症因子、炎症相关受体的表达,抑制炎症相关信号通路;调节外周大麻素受体的表达^[30,38,46-47]。

表1 丹参及成分镇痛作用研究

丹参提取物及成分	疼痛模型	镇痛机制	参考文献
丹参乙醇提取物	尿酸单钠(MSU)致痛模型	提高MSU小鼠的机械疼痛阈值	[29]
丹参酮II A、隐丹参酮	坐骨神经慢性压迫性痛模型(CCI)	提高CCI大鼠的机械痛阈值和热痛阈值	[39-45]
丹参酮II A	完全弗氏佐剂(CFA)诱导的炎性疼痛模型	提高CFA大鼠的机械痛阈值和热痛阈值	[34,38]
丹参酮II A、丹酚酸A	链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病周围神经痛模型(PDN)	提高PDN大鼠的机械痛阈值和热痛阈值	[46-48]
丹参酮II A	长春新碱诱导神经病理痛模型(CINP)	提高CINP大鼠的机械痛阈值和热痛阈值	[31,63]
丹参酮II A	脊神经结扎模型(SNL)	提高SNL大鼠的机械痛阈值和热痛阈值	[24-25,64]
隐丹参酮	热板试验、甩尾试验	痛觉反应延迟	[30]
丹酚酸C、丹参酮II A	骨癌痛模型	提高骨癌痛小鼠的机械刺激缩足反射阈值	[26,33]
丹参酮II A	三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的慢性胰腺炎痛模型	降低TNBS诱发的机械触痛	[27]
丹参酮II A	蜂毒(BV)试验、福尔马林试验、醋酸致痛模型	抑制BV大鼠持续性自发缩爪反应,缓解BV大鼠的机械性和热痛敏;减少福尔马林试验大鼠的缩爪次数;减少醋酸扭体试验中大鼠的扭体次数	[28]
丹参酮II A、丹酚酸B	坐骨神经结扎模型	提高模型大鼠的机械性缩爪阈值	[32,45,65]

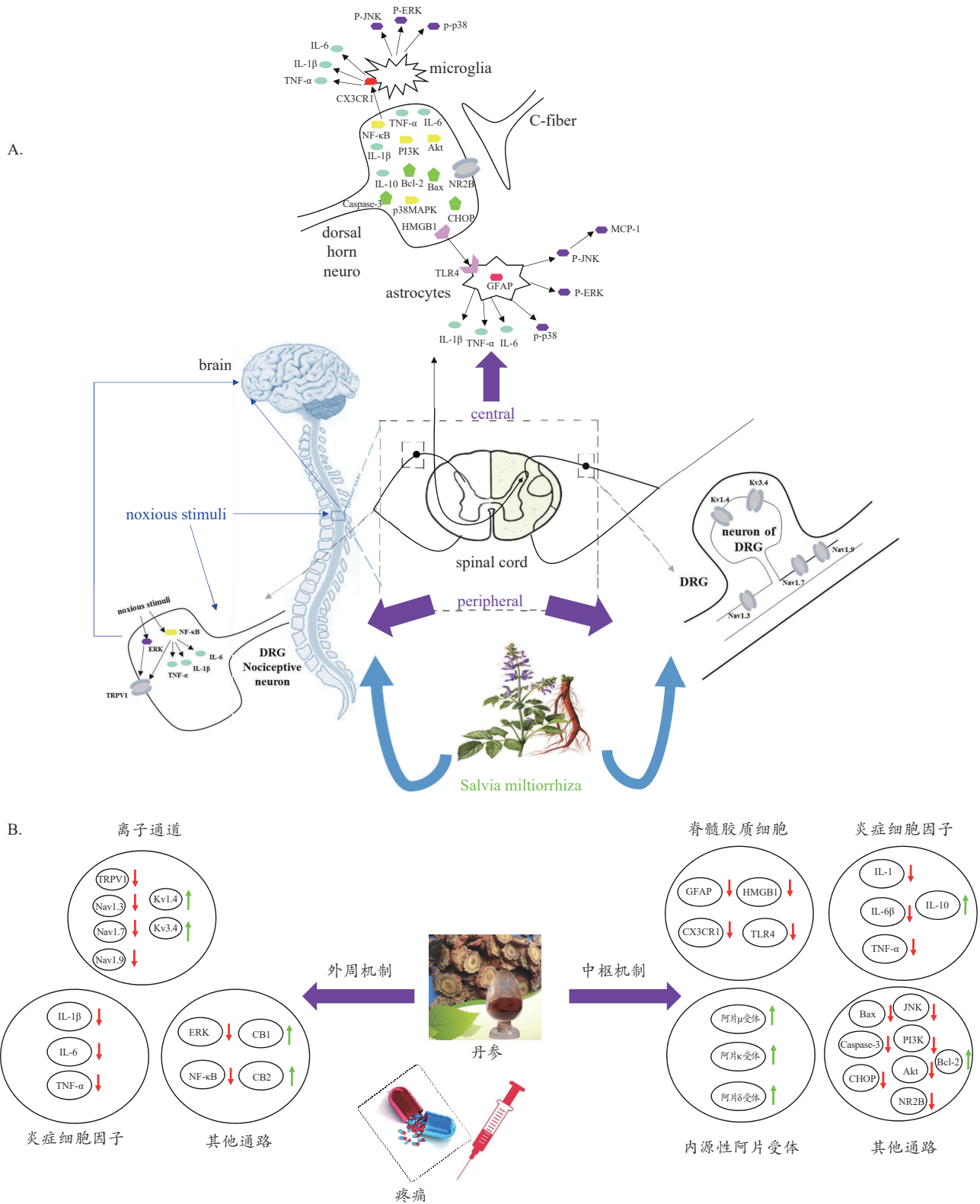


图1 丹参镇痛的作用机制

注:↓:抑制表达;↑:促进表达;图A为丹参通过抑制外周伤害感受神经元辣椒素瞬时受体电位香草酸TRPV1的表达,逆转p-ERK、NF-κB的激活,减少IL-1β、IL-6、TNF-α的表达等外周机制以及调节脊髓背角与脊髓背根神经节胶质细胞的活化、促炎细胞因子的表达等中枢机制发挥镇痛作用。图B为丹参镇痛作用的外周和中枢通路、靶点以及丹参发挥镇痛作用调节相关靶点通路的方式。

2.1.1 调节背根神经节电压门控钠、钾离子通道的活动

DRG是痛觉的初级传入神经元,在疼痛的产生与调节中发挥着重要作用^[68]。DRG神经元中有多种疼痛相关的离子通道表达,如钠离子通道、钾离子通道等^[69-70]。电压门控钠离子通道(Voltage-gated sodium channel, VGSCs, NaV)和电压门控钾离子通道(Voltage-gated potassium channel, VGPCs)均为DRG中疼痛相关的离子通道。其中, VGSCs可分为河豚毒素敏感性(TTX-S)和河豚毒素不敏感性(TTX-R)两种分型,分别由表达于DRG神经元的不同亚型的Nav蛋白调节^[69]。VGPCs主要分为慢失活延迟电流(Slowly inactivating delayed currents, IK)和快失活瞬时A型电流(Rapidly inactivating transient A-type currents, IA)两大类,这两类电流分别在疼痛发生时痛觉神经元产生异常放电的不同阶段发挥作用^[71]。

实验研究发现,丹参酮IIA可调节DRG痛觉感受神经元因疼痛引起的VGSCs和VGPCs的异常变化,使其恢复至正常水平^[46-47]。此外,丹参酮IIA通过下调TTX-S型的Nav1.3、Nav1.7蛋白和TTX-R型的Nav1.9蛋白的表达,上调IA型Kv1.4、Kv3.4蛋白的表达,使糖尿病周围神经痛(PDN)模型大鼠异常兴奋的神经细胞部分恢复正常,从而发挥镇痛作用^[47]。

2.1.2 下调炎症因子、炎症相关受体的表达,抑制炎症相关信号通路

瞬时受体电位香草酸亚型1(Transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1)是一种表达于中小型伤害感受神经元上的一种受体,对热刺激敏感,可被炎症因子和炎症相关通路激活而在疼痛的发生过程中发挥重要作用^[72]。

有研究发现,丹参酮IIA可通过下调炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)的表达,抑制DRG神经元(主要是小神经元)中TRPV1受体的表达,及抑制CFA诱导的炎性痛模型DRG神经元细胞外蛋白激酶(Extracellular regulated protein kinases, ERK)、核因子- κ B(Nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路的激活,减轻CFA引起的炎症。此研究也发现丹参酮IIA可减轻CFA引起的机械和热痛敏,因此研究者推断,丹参酮IIA的抗伤害作用可能与阻断ERK-NF- κ B通路的激活及影响TRPV1受体的产生有关^[38]。

2.1.3 调节外周大麻素受体的表达

越来越多的研究表明,大麻素受体在疼痛中发挥着重要作用^[73-74]。大麻素受体主要有CB1和CB2两种亚型,在外周和脊髓均有表达。在炎性痛等多种疼痛模型中,大麻素受体均行使着调节疼痛的功能。de Caro等^[30]研究发现,隐丹参酮具有镇痛作用,其可提高由于热刺激而降低的热痛阈值,而此抗伤害作用可被选择性大麻素CB1和CB2受体抑制剂扭转。故作者推测,隐丹参酮可能通过激活外周大麻素受体CB1、CB2的机制发挥镇痛作用。

2.2 丹参镇痛的中枢机制

疼痛的中枢机制是指脊髓及以上中枢神经系统(脑)对疼痛信息的放大过程^[67]。脊髓背角对伤害性信息的处理过程是疼痛发生的重要的中枢机制,其作用方式是当炎症或损伤引起外周伤害感受器发生一系列变化,伤害感受器将伤害性信息传至脊髓背角,脊髓背角对疼痛的处理使痛感增强的过程,即中枢敏化^[75]。实验研究发现,丹参镇痛的中枢机制包括抑制脊髓胶质细胞的激活、下调脊髓致炎细胞因子的表达、调控脊髓氧化和凋亡等信号通路、降低脊髓谷氨酸受体的表达^[26-27,42]。

2.2.1 抑制脊髓胶质细胞的激活

中枢神经系统主要有神经元和胶质细胞两种神经细胞。除神经元外,胶质细胞在疼痛的发生过程中也发挥着重要的作用。当伤害性刺激发生时,中枢神经系统的胶质细胞会被活化,激活多种疼痛相关因子的表达,从而维持疼痛的发展^[76-77]。

实验研究发现,丹参的单体化合物可抑制影响脊髓背角星形胶质细胞、小形胶质细胞的活化。丹酚酸C可对星形胶质细胞的激活产生影响,其作用方式为,抑制骨癌痛模型大鼠脊髓星形胶质细胞的特异性标记物胶质纤维酸性蛋白(Glial fibrillary acidic protein, GFAP)的表达、减少炎症因子IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的释放^[33]。丹参酮IIA也可以抑制星形胶质细胞的激活,其作用方式包括抑制化疗诱导的神经痛、炎性痛、脊神经结扎模型大鼠脊髓背角神经元GFAP及炎症因子IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达,抑制与星形胶质细胞激活相关的炎症信号通路的激活,如NF- κ B信号通路、c-Jun氨基末端激酶信号通路(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等^[25,31,33,38]。除此之外,丹参酮IIA还可通过抑制小胶质细胞表面趋化因子1受体(CX3CR1)的

表达及抑制小胶质细胞ERK、JNK、p38信号通路的磷酸化抑制小胶质细胞的激活^[24,40,42]。

2.2.2 下调脊髓炎症细胞因子的表达

炎症因子在疼痛的发生和发展过程中起着重要的作用^[78-79]。有研究发现,丹参酮ⅡA的镇痛作用和抗炎作用有一定的联系。在多种疼痛模型,如骨癌痛、坐骨神经结扎等,丹参酮ⅡA均表现出抗伤害活性,且相关研究发现,丹参酮ⅡA可抑制模型大鼠脊髓中炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的表达^[31,33]。在脊神经结扎模型中,丹参酮ⅡA还可促进该模型大鼠脊髓抗炎细胞因子IL-10的释放^[64]。

2.2.3 调控脊髓氧化和凋亡相关信号通路

凋亡和氧化在疼痛的发生过程中发挥着重要作用,当刺激引起神经损伤后,氧化应激及神经细胞的凋亡均会参与痛觉过敏机制^[80]。有学者发现,丹参酮ⅡA磺酸钠可通过调控凋亡相关途径镇痛。在神经痛模型中,丹参酮ⅡA可通过抑制大鼠脊髓组织的氧化应激反应减少脊髓神经元的凋亡。此外,丹参酮ⅡA还可降低CCI大鼠脊髓背角促凋亡蛋白的表达,包括半胱氨酸特异性蛋白酶-3(Caspase-3)、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、Bax蛋白、增强子结合蛋白同源蛋白(enhancer-binding protein homologous protein, CHOP),升高抑凋亡蛋白Bcl-2的表达^[32,43,45]。

2.2.4 降低脊髓谷氨酸受体的表达

NMDA是中枢神经系统的一种离子型谷氨酸受体^[81],其亚基NR2B和疼痛密切相关。脊髓NR2B的过表达会引起痛阈值的降低,是疼痛产生的重要机制^[82]。有研究发现^[39],丹参酮ⅡA可升高CCI大鼠的机械阈和热痛阈值,且用药丹参酮ⅡA后该模型大鼠的脊髓背角2B亚基(NR2B)表达明显降低。因此研究者推断,丹参酮ⅡA对CCI模型的镇痛作用可能与降低

脊髓背角内NR2B的表达有关。

3 丹参镇痛活性成分的结构特征

根据溶解性的不同,丹参镇痛的成分可分为脂溶性的丹参酮类和水溶性的丹酚酸类两大类。研究发现有镇痛药理作用的丹参酮类化合物主要有丹参酮ⅡA和隐丹参酮,丹酚酸类化合物主要有丹酚酸B、丹酚酸C和丹酚酸A。从骨架结构方面来看,有镇痛作用的两种丹参酮化合物都含有邻醌型结构母核,三种酚酸类成分则都含有多个酚羟基(见图2)。观察药理作用发现,目前发现的具有镇痛作用的丹参酮和丹酚酸类化合物的镇痛作用可能和这两类化合物的抗炎、抗氧化作用有某种联系。然而,丹参酮类化合物属于二萜醌类化合物,而丹酚酸则为多酚酸类化合物,这两类化合物的化学结构和理化性质方面等都有很大的区别。因此,丹参酮和丹酚酸类化合物的镇痛作用,两类化合物镇痛、抗炎、抗氧化作用的联系,以及化合物的构效关系,还需要更加深入的分析与研究。

3.1 丹参酮类成分

丹参酮属于松香烷二萜类化合物,主要有邻醌型和对醌型两种结构母核,并以丹参酮ⅡA和隐丹参酮为代表化合物。研究发现,这两种丹参酮类化合物的镇痛作用和抗炎作用存在着一定的关联^[31,44,64],而炎症的发生和氧化反应有着密切的关系^[83-84]。丹参酮类化合物的萜类结构母核具有异戊二烯骨架,含有丰富的烯键,易发生加成反应,具有很强的还原性,能和氧化剂发生反应,从而发挥抗氧化作用^[85]。此外,醌类结构易被还原产生半醌自由基^[86]。半醌自由基比较稳定,可终止自由基链式反应^[85],使丹参酮化合物能够清除氧自由基^[87],发挥抗氧化作用。丹参酮ⅡA的咪喃环、隐丹参酮的二氢咪喃环氧原子的电荷通过共轭分散

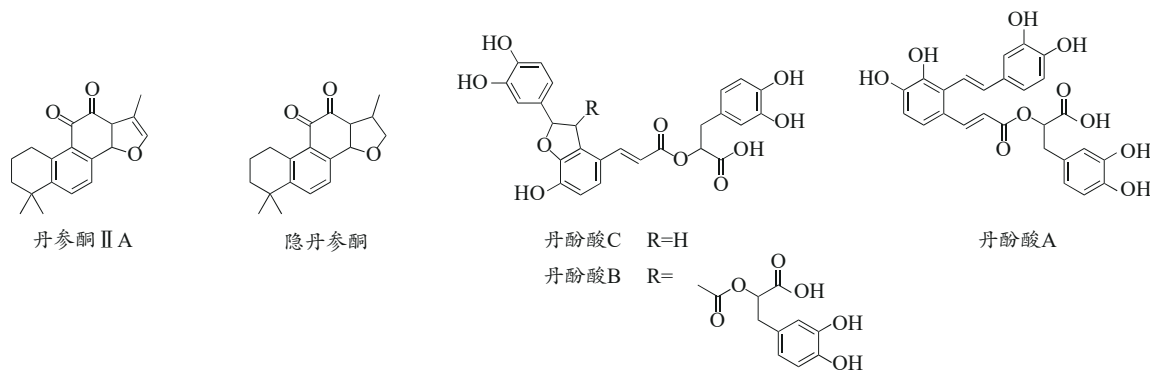


图2 丹参镇痛成分的化学结构

在三环体系中,对化合物的生物活性具有一定的影响,而这种结构可能与这两种化合物的抗炎作用有一定的联系^[88-89]。因此,丹参酮类成分的镇痛作用可能和邻醌型结构母核有着某种联系,但具体的构效关系则有待于进一步的研究。

3.2 丹酚酸类成分

根据生源合成途径,丹酚酸是由系列咖啡酸结构片段缩合而成的多酚酸类化合物。该类结构芳环上的酚羟基是其具有抗氧化作用的重要结构基础。酚羟基易给出氢原子或电子,和活性氧自由基R作用,使氧自由基变成无害的RH或者R⁻^[90],能较好地抑制活性氧,从而发挥抗氧化的作用^[91-94]。此外,酚羟基还可通过脱氢反应形成较稳定的苯氧自由基/酚氧自由基,终止氧自由基的链式反应,从而清除氧自由基^[85]。有研究发现丹酚酸A、B、C有抗伤害、镇痛作用^[33,48,65]。这三种丹酚酸化合物结构中都含有邻酚羟基。羟基是供电子基团,其位于邻位时,共振效应会使酚氧自由基更加稳定,从而增强抗氧化作用^[85]。前期研究发现,丹酚酸C的镇痛作用可能和炎症反应有关^[33],但丹酚酸A和B镇痛机制以及丹酚酸类化合物镇痛构效关系的研究尚未见文献报道。

4 丹参与常见镇痛药物镇痛作用的比较

广义的镇痛药包括作用于阿片受体的阿片类麻醉性镇痛药和抑制前列腺素生物合成的非甾体抗炎药(解热镇痛药),主要通过和中枢或外周疼痛相关靶点相互作用发挥镇痛作用。例如,阿片类药物吗啡、可待因等结构中都含有一个平坦的芳环、一个碱性中心、一个哌啶或类似于哌啶的结构,能与中枢神经系统的阿片受体结合,从而发挥镇痛作用。非甾体抗炎药阿司匹林、双氯芬酸钠等主要通过和外周环氧合酶

结合,抑制其活性,进而减少前列腺素的合成和花生四烯酸的转化,降低伤害感受器的兴奋性,从而发挥镇痛作用^[95]。从结构上看,丹参中的丹参酮类成分的结构和阿片类药物具有一定的相似性,例如,该类化合物结构中也含有平坦的芳环和类似于哌啶的立体结构。有学者通过计算发现隐丹参酮可以和阿片受体一定的方式结合^[26],然而目前尚未有实验研究表明该类化合物是否通过激动中枢镇痛相关受体发挥镇痛作用。丹酚酸是一类多酚酸类化合物,从前文所述的镇痛机制可知,该类化合物的镇痛作用和抗炎作用的联系可能比较密切。然而,该类化合物镇痛作用和抗炎作用之间的关系,该类化合物和常用的镇痛抗炎药物非甾体抗炎药的镇痛作用方式是否有一定的联系,仍需相关的实验研究。

研究发现,中药活性成分也可通过与中枢或外周疼痛相关靶点相互作用发挥镇痛活性,例如延胡索中的延胡索乙素可通过和中枢D2多巴胺受体相互作用发挥镇痛作用^[96-97],苦参中的苦参碱可通过影响中枢阿片受体发挥镇痛作用^[98],姜黄中的姜黄素、芍药根的芍药苷等可通过作用于外周炎症相关靶点发挥镇痛抗炎作用^[99-100]。丹参酮属于松香烷型二萜类化合物,从镇痛机制上看,丹参酮和大多松香烷型二萜类中药活性成分一样,都表现出了较好的抗炎镇痛活性^[101]。然而目前尚未发现这些成分镇痛抗炎作用的构效关系以及各成分的镇痛抗炎作用是否具有联系。丹酚酸是由具有镇痛抗炎作用的咖啡酸片段^[102]构成的化合物,该类成分主要含有多酚类结构基团。研究发现,具有多酚结构的黄酮类成分也有抗炎镇痛作用^[103],但是这两类成分镇痛作用及机制之间的关系尚未见文献报道(详见表2)。

表2 丹参及其成分镇痛作用机制与常见镇痛药的比较

药物类别	镇痛成分	镇痛机制	与丹参镇痛成分比较	参考文献
西药	阿片类药物	与中枢阿片受体作用	隐丹参酮可与阿片受体结合	[30,95]
	非甾体抗炎药	抑制外周环氧合酶的活性,减少前列腺素的合成	未见报道	[95]
中药来源	延胡索乙素	拮抗中枢多巴胺D2受体、和外周大麻素受体作用	隐丹参酮可和外周大麻素受体作用	[30,96-97]
	苦参碱	与中枢阿片受体相互作用	隐丹参酮可与阿片受体结合	[30,98]
	马钱子碱	调节电压门控钾离子通道(VGPCs)	丹参酮IIA可调节VGPCs	[46-47,104]
	辣椒碱	与辣椒素受体1(TRPV1)受体相互作用	丹参酮IIA可影响TRPV1	[38,105]
	乌头碱	阻滞电压门控钠离子通道(VGSCs)	丹参酮IIA可调节VGSCs	[46-47,106]
	青藤碱	阻断外周钠离子通道、降低谷氨酸水平、激活γ-氨基丁酸(GABAA)受体	丹参酮IIA可调节VGSCs、降低谷氨酸受体的表达	[39,46-47,107]
	姜黄素、芍药苷	调节炎症相关因子	丹参酮和丹酚酸均可调节炎症因子	[33,38,99-100]
	人参皂苷Rb1	抑制脊髓胶质细胞的激活	丹参酮IIA、丹酚酸C可抑制脊髓胶质细胞的激活	[33,40-42,108]

5 结语

丹参是一种用药历史悠久的传统中药。目前关于丹参药理作用的研究,主要在心脑血管、抗肿瘤等方面,而镇痛方面则缺乏系统深入的研究。本文系统地整理了近年来丹参的药理研究和临床试验研究,结果发现,丹参提取物、丹参酮类成分、丹参酚酸类成分在多种疼痛模型中均表现出较好的镇痛活性。与临床常用的镇痛西药(阿片类药物和非甾体抗炎药)相比,丹参、丹参提取物、丹参酮类和酚酸类成分及丹参方剂/制剂在治疗各类疼痛时(如心绞痛、胃脘痛、带状疱疹后遗痛等),不但有效率高,而且有毒副作用小、不良反应小的特点。与具有镇痛作用的中药活性成分如延胡索乙素、辣椒碱等相比,丹参的镇痛作用除了有不良反应低的特点外,还有多机制、多靶点的特点^[35,96-97,109-111]。由此说明,对丹参镇痛作用相关研究进行研究并总结出相关规律是十分有意义和有必要的。在镇痛机制方面,常用的镇痛药多通过抗炎、抗氧化、与外周及中枢受体相互作用等机制发挥镇痛作用^[112-114]。总结丹参镇痛作用的机制发现,丹参也可通过调控炎症、氧化相关因子、靶点、信号通路发挥镇痛作用^[26,33,38-39,43,45],这表明,丹参与临床镇痛西药的镇痛机制有一定的相似性。但是,综合治疗疼痛的类

型、范围、副作用高低等因素发现,与西药相比,丹参在镇痛方面更具有优势。此外,对丹参酮和丹酚酸类化合物镇痛构效关系进行总结和分析发现,丹参的镇痛作用可能与这两类化合物的二萜醌、多酚酸结构有一定的联系,因此,我们可以此为出发点,进行相关药物的研究与开发,这也为新型镇痛药物的开发提供了一定的思路。

目前国内外关于镇痛药物更多的是基因、靶点以及降低原有药物副作用方面的研究。丹参作为一种传统中药,无论是在药效、治疗疼痛的类型还是副作用方面,都是有很大的优势的。构效关系的研究表明,药物的结构和镇痛作用密切相关。我们还发现,丹参中还有许多与目前发现有镇痛作用的成分结构相同或相似的化合物。这些化合物是否也具有镇痛作用,是否可以通过结构修饰等手段研究出镇痛效果更佳的药物,这也可以是镇痛药物研究的一个思路。此外,临床研究发现,丹参制剂、方剂在镇痛方面也有较好的效果^[50-52],因此,在镇痛方案的选择方面,我们也可以考虑药物配伍镇痛,包括单体药物的配伍以及药材的配伍等,研究其药效学、药代动力学等方面的内容,以及更深入地研究药物配伍镇痛的作用机制,这将有利于提出合理的镇痛方案,使丹参能够更好地应用于临床疼痛的治疗。

参考文献

- World Health Organization (WHO). WHO releases new International Classification of Diseases (ICD 11). [https://www.who.int/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-\(icd-11\)](https://www.who.int/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-(icd-11)), 18, 2018.
- 裴菊红, 韩春彦, 赵存, 等. 正念疗法在慢性疼痛病人治疗中的应用进展. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(4):291-296.
- Marvaldi L, Panayotis N, Alber S, et al. Importin $\alpha 3$ regulates chronic pain pathways in peripheral sensory neurons. *Science*, 2020, 369(6505): 842-846.
- Peng C G, Li L L, Zhang M D, et al. miR-183 cluster scales mechanical pain sensitivity by regulating basal and neuropathic pain genes. *Science*, 2017, 356(6343):1168-1171.
- Pollard K J, Bowser D A, Anderson W A, et al. Morphine-sensitive synaptic transmission emerges in embryonic rat microphysiological model of lower afferent nociceptive signaling. *Sci Adv*, 2021, 7(35):eabj2899.
- Hu X M, Yang W, Zhang M T, et al. Glial IL-33 signaling through an ST2-to-CXCL12 pathway in the spinal cord contributes to morphine-induced hyperalgesia and tolerance. *Sci Signal*, 2021, 14(699):eabe3773.
- Nguyen E, Lim G, Ding H P, et al. Morphine acts on spinal dynorphin neurons to cause itch through disinhibition. *Sci Transl Med*, 2021, 13(579):eabc3774.
- Duron D I, Lei W, Barker N K, et al. Inhibition of Hsp90 in the spinal cord enhances the antinociceptive effects of morphine by activating an ERK-RSK pathway. *Sci Signal*, 2020, 13(630):eaaz1854.
- 郑东森, 季晖, 胡庆华. 中药止痛作用的研究进展. 中国新药杂志, 2017, 26(7):782-786.
- 国家药典委员会. 中华人民共和国药典—一部 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:80.
- 唐慎微. 证类本草: 重修政和经史证类备急本草. 北京: 华夏出版社, 1993:200.
- 李时珍. 本草纲目五十二卷. 影印本. 北京: 人民卫生出版社, 1957:531.
- 汪切庵. 本草易读. 北京: 人民卫生出版社, 1987:131.
- 吴仪洛. 本草从新. 北京: 中医古籍出版社, 2001:18.
- 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典第1部 1963年版. 北京: 人民卫生出版社, 1964:51.

- 16 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典第1部1977年版. 北京: 人民卫生出版社, 1977:114.
- 17 中华人民共和国卫生部药典委员会编. 中华人民共和国药典1985年版一部. 中华人民共和国药典1985年版一部, 1985:58.
- 18 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典1990年版一部药典注释. 北京: 化学工业出版社, 1993:63.
- 19 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典1995年版一部. 广东科技出版社; 化学工业出版社, 1995:63.
- 20 国家药典委员会. 中华人民共和国药典2000年版一部. 北京: 化学工业出版社, 2000:58.
- 21 国家药典委员会. 中华人民共和国药典2005年版一部. 北京: 化学工业出版社, 2005:53.
- 22 国家药典委员会. 中华人民共和国药典2010年版一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2010:71.
- 23 国家药典委员会. 中华人民共和国药典2015年版一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2015:77.
- 24 Cao F L, Xu M, Wang Y, *et al.* Tanshinone II A attenuates neuropathic pain via inhibiting glial activation and immune response. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 128:1-7.
- 25 Tang J, Zhu C, Li Z H, *et al.* Inhibition of the spinal astrocytic JNK/MCP-1 pathway activation correlates with the analgesic effects of tanshinone II A sulfonate in neuropathic pain. *J Neuroinflammation*, 2015, 12:57.
- 26 任炳旭. 脊髓水平 mGluR3 和 mGluR5 调控星形胶质细胞活化在小鼠骨痛形成中的作用及中医药干预的研究. 南京: 南京中医药大学博士学位论文, 2011:30-35.
- 27 Wang Y S, Li Y Y, Wang L H, *et al.* Tanshinone II A attenuates chronic pancreatitis-induced pain in rats via downregulation of HMGB1 and TRL4 expression in the spinal cord. *Pain Physician*, 2015, 18(4): E615-E628.
- 28 Cao F L, Su X J, Wang Y, *et al.* Antinociceptive effects of systemic tanshinone IIA on visceral and somatic persistent nociception and pain hypersensitivity in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 124:74-80.
- 29 Feng J H, Set Byeol K, Jung L H, *et al.* Effects of *Salvia miltiorrhiza* Bunge extract and its single components on monosodium urate-induced pain *in vivo* and lipopolysaccharide-induced inflammation *in vitro*. *Tradit Chin Med*, 2021, 41(2):219-226.
- 30 de Caro C, Raucci F, Saviano A, *et al.* Pharmacological and molecular docking assessment of cryptotanshinone as natural-derived analgesic compound. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126:110042.
- 31 付宝军, 姜静静, 黄玉琼, 等. 丹参酮 II A 对长春新碱诱导神经病理痛大鼠痛觉过敏的影响及其机制. *河北医学*, 2020, 26(7):1057-1062.
- 32 游明灿, 申采薇, 徐玉英, 等. 丹参酮 II A 对神经性痛大鼠脊髓背角 Bcl-2 和 Bax 表达的影响. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(4): 479-482.
- 33 刘坤, 谢广伦. 丹酚酸 C 对大鼠骨痛的镇痛效应: 脊髓星形胶质细胞和炎症反应在其中的作用. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(12):1476-1479.
- 34 陈磊, 成宪江, 郝建磊, 等. 丹参酮 II A 通过抑制脊髓 HMGB1 表达缓解炎性痛大鼠痛觉过敏的研究. *神经解剖学杂志*, 2019, 35(3): 245-250.
- 35 郝晨伟, 李正翔, 张铭慧, 等. 丹参及其配伍制剂治疗冠心病的研究进展. *中草药*, 2021, 52(13):4096-4106.
- 36 强婷婷, 李益萍, 王肖龙. 复方丹参滴丸对冠心病心绞痛辨证论治疗效影响的 Meta 分析. *中草药*, 2020, 51(24):6310-6323.
- 37 张露苗, 杜廷海, 牛琳琳, 等. 中成药治疗不稳定型心绞痛的网状 Meta 分析. *中国中药杂志*, 2021, 46(3):703-711.
- 38 Sun S K, Yin Y, Yin X, *et al.* Anti-nociceptive effects of Tanshinone II A (THIA) in a rat model of complete Freund's adjuvant (CFA)-induced inflammatory pain. *Brain Res Bull*, 2012, 88(6):581-588.
- 39 徐玉英, 彭普基, 游言文, 等. 鞘内注射丹参酮 II A 对坐骨神经慢性压迫性痛大鼠脊髓背角 N-甲基-D-天冬氨酸受体表达的影响. *解剖学杂志*, 2016, 39(2):200-202.
- 40 郭莉, 吴茂彬, 张帅, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠对神经病理痛大鼠痛阈的作用及机制. *中国老年学杂志*, 2018, 38(9):2238-2239.
- 41 周奇韬, 李军. 丹参酮 II A 磺酸钠对神经病理性疼痛大鼠痛阈影响的研究. *中国中医药科技*, 2016, 23(3):276-278.
- 42 吴小精. 丹参酮 II A 磺酸钠对神经病理性痛大鼠脊髓 CX3CR1、NF- κ B 及 TNF- α mRNA 表达的影响. 兰州: 兰州大学硕士学位论文, 2015:16-32.
- 43 严琳, 冷玉芳, 刘瑞, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液对大鼠神经病理性痛的影响. *中华麻醉学杂志*, 2013, 33(4):444-447.
- 44 Zhang W J, Suo M, Yu G L, *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory effects of cryptotanshinone through PI3K/Akt signaling pathway in a rat model of neuropathic pain. *Chem Biol Interact*, 2019, 305:127-133.
- 45 徐玉英, 游明灿, 郝莉, 等. 鞘内注射丹参酮 II A 对坐骨神经慢性压迫性痛大鼠脊髓背角 CHOP 的影响. *解剖学杂志*, 2019, 42(1):36-39.
- 46 Ri-Ge-le A, Guo Z L, Wang Q, *et al.* Tanshinone II A improves painful diabetic neuropathy by suppressing the expression and activity of voltage-gated sodium channel in rat dorsal root Ganglia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018, 126(10):632-639.
- 47 张黎, 敖日格勒, 杨文强, 等. 糖尿病周围神经痛大鼠 DRG 痛觉感受神经元离子通道活动的改变以及丹参酮对其的调控作用. 第十四届中国医师协会神经外科医师年会摘要集. 杭州, 2019:231-315.
- 48 Yang X Y, Sun L, Xu P, *et al.* Effects of salvianolic acid A on plantar microcirculation and peripheral nerve function in diabetic rats. *Eur J Pharmacol*, 2011, 665(1-3):40-46.
- 49 郑盈盈, 王晓丽, 王宪英. 复方丹参滴丸与硝酸异山梨酯片治疗稳定型心绞痛的 Meta 分析及药物经济学评价. *中国药业*, 2021, 30(12):87-91.
- 50 赵汝峰. 复方丹参滴丸治疗稳定型冠心病心绞痛效果分析. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(10):1934-1935.
- 51 袁舒, 魏巧. 冠心丹参滴丸治疗冠心病心绞痛的效果观察. *慢性病学杂志*, 2020, 21(6):855-856.
- 52 杨凤翔, 关欣, 杨冰, 等. 丹红注射液联合西药治疗冠心病心绞痛的临床疗效观察及作用机制探析. *中国民间疗法*, 2021, 29(4):92-96.
- 53 卢春颜, 蔡小丽. 丹红注射液治疗冠心病心绞痛的效果及对患者心功能及凝血因子水平的影响. *黑龙江医药*, 2021, 34(3):573-575.

- 54 吴慧丽. 复方丹参注射液治疗冠心病心绞痛疗效及安全性观察. 临床合理用药杂志, 2019, 12(1):63-65.
- 55 韩晟, 赵熙子, 史录文, 等. 注射用丹参多酚酸盐的临床应用综合评价. 中国药学杂志, 2021, 56(6):507-514.
- 56 任玉芳, 陈艳梅, 陈勇. 丹参多酚酸盐与丹红治疗不稳定型心绞痛的疗效观察. 中国美容医学, 2012, 21(16):184-185.
- 57 任玉芳, 胡晓燕, 陈勇, 等. 丹参川芎嗪治疗不稳定型心绞痛 120 例. 中国美容医学, 2012, 21(16):194-195.
- 58 侯胜开, 孟玉. 四逆散、丹参饮、百合汤合剂治疗胃脘痛 181 例临床观察. 中国医药科学, 2015, 5(5):66-68.
- 59 郭宪政. 丹参饮加减治疗胃痛 45 例. 北方药学, 2013, 10(5):27.
- 60 陈少平, 黄丽贤. 硬膜外阻滞配合丹参液治疗带状疱疹疼痛的临床观察. 国际医药卫生导报, 2003, 9(18):61-62.
- 61 王海滨, 沈亮, 李浪平, 等. 早期夹脊穴注射丹参注射液预防带状疱疹后遗痛的疗效分析. 上海医学, 2019, 42(11):657-661.
- 62 黄智芬, 黎汉忠, 张作军, 等. 注射用丹参(冻干)结合西药治疗消化道癌痛 30 例. 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 中国中西医结合学会第十八次全国消化系统疾病学术会议暨 2006 年全国中西医结合消化系统疾病进展学习班论文汇编. 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会: 中国中西医结合学会, 2006:476-477.
- 63 付宝军, 姜静静, 黄玉琼, 等. 丹参酮 II A 抑制长春新碱诱导化疗痛维持期痛觉过敏及其机制. 中国实验诊断学, 2019, 23(5):880-885.
- 64 马玉清. 丹参酮 II A 调控 HMGB1-TLR4 通路抑制脊神经结扎大鼠病理性痛觉过敏. 兰州: 兰州大学博士学位论文, 2014:6-32.
- 65 Isacchi B, Fabbri V, Galeotti N, et al. Salvianolic acid B and its liposomal formulations: Anti-hyperalgesic activity in the treatment of neuropathic pain. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 44(4):552-558.
- 66 Bell A. The neurobiology of acute pain. *Vet J*, 2018, 237:55-62.
- 67 Dinakar P, Stillman A M. Pathogenesis of pain. *Semin Pediatr Neurol*, 2016, 23(3):201-208.
- 68 Berger A A, Liu Y, Possoit H, et al. Dorsal root ganglion (DRG) and chronic pain. *Anesth Pain Med*, 2021, 11(2):e113020.
- 69 Bennett D L, Clark A J, Huang J Y, et al. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiol Rev*, 2019, 99(2):1079-1151.
- 70 Zemel B M, Ritter D M, Covarrubias M, et al. A-type K_v channels in dorsal root ganglion neurons: Diversity, function, and dysfunction. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11:253.
- 71 Biet M, Dansereau M A, Sarret P, et al. The neuronal potassium current I_A is a potential target for pain during chronic inflammation. *Physiol Rep*, 2021, 9(16):e14975.
- 72 Khan A, Khan S, Kim Y S. Insight into pain modulation: Nociceptors sensitization and therapeutic targets. *Curr Drug Targets*, 2019, 20(7):775-788.
- 73 Starowicz K, Finn D P. Cannabinoids and pain: Sites and mechanisms of action. *Adv Pharmacol*, 2017, 80:437-475.
- 74 Chung M, Kim H K, Abdi S. Update on cannabis and cannabinoids for cancer pain. *Urr Opin Anaesthesiol*, 2020, 33(6):825-831.
- 75 Uhelski M L, Simone D A. Sensitization of nociceptors and dorsal horn neurons contributes to pain in sickle cell disease. *Neurosci Lett*, 2019, 705:20-26.
- 76 邵帅, 史高娜, 张天泰. 小胶质细胞活化在慢性神经性疼痛中作用的研究进展. 药科学报, 2019, 54(7):1166-1173.
- 77 Li T, Chen X H, Zhang C H, et al. An update on reactive astrocytes in chronic pain. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):140.
- 78 Sommer C, Leinders M, Üçeyler N. Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain. *Pain*, 2018, 159(3):595-602.
- 79 Ji R R, Nackley A, Huh Y, et al. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology*, 2018, 129(2):343-366.
- 80 Rezaei M, Karimian L, Shafaghi B, et al. Evaluation of molecular and cellular alterations induced by neuropathic pain in rat brain glial cells. *Iran J Pharm Res*, 2021, 20(1):359-370.
- 81 Kreuzwiser D, Tawfic Q A. Expanding role of NMDA receptor antagonists in the management of pain. *CNS Drugs*, 2019, 33(4):347-374.
- 82 刘超, 普俊杰, 魏辉明. N-甲基-D-天冬氨酸受体 2B 亚基拮抗剂与神经病理性痛治疗. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(24):4740-4741.
- 83 王悠, 苗泽龙, 乔婷, 等. 天然产物的活性成分抗炎和抗氧化研究概述. 黑龙江科技信息, 2015, (22):77-78.
- 84 Mittal M, Siddiqui M R, Tran K, et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(7):1126-1167.
- 85 李越. 天然药物抗氧化成分构效关系研究进展. 天津药学, 2006, 18(2):57-60.
- 86 程旺兴. 醌类中药小分子电子转移机理研究—红外光谱电化学循环伏吸法和导数伏吸法. 合肥: 安徽大学博士学位论文, 2012:3-7.
- 87 李宣怡. 丹参的化学成份分离及其抗氧化活性分析. 科技资讯, 2017, 15(31):213-214.
- 88 郭增军. 丹参提取物中有效成分的质量控制及药动学研究. 沈阳: 沈阳药科大学博士学位论文, 2008:9-14.
- 89 Reuter S, Gupta S C, Chaturvedi M M, et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(11):1603-1616.
- 90 陈金祥. 酚酸抗氧化活性的构效关系及抗氧化机制的研究. 太原: 中北大学硕士学位论文, 2020:6-15.
- 91 Spiegel M, Kapusta K, Kołodziejczyk W, et al. Antioxidant activity of selected phenolic acids—ferric reducing antioxidant power assay and QSAR analysis of the structural features. *Molecules*, 2020, 25(13):3088.
- 92 Wu Y H, Zhang B Y, Qiu L P, et al. Structure properties and mechanisms of action of naturally originated phenolic acids and their derivatives against human viral infections. *Curr Med Chem*, 2017, 24(38):4279-4302.
- 93 Bhutto A A, Kalay Ş, Sherazi S T H, et al. Quantitative structure-activity relationship between antioxidant capacity of phenolic compounds and the plasmonic properties of silver nanoparticles. *Talanta*, 2018, 189:174-181.
- 94 Damasceno S S, Dantas B B, Ribeiro-Filho J, et al. Chemical properties of caffeic and ferulic acids in biological system: Implications in cancer therapy. A review. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(20):3015-3023.
- 95 尤启冬. 药物化学. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016:105-269.

- 96 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. *Psychopharmacology*, 2019, 236(11): 3169–3182.
- 97 Zhang X H, Wang Y L, Zhang K, *et al.* Discovery of tetrahydropalmatine and protopine regulate the expression of dopamine receptor D2 to alleviate migraine from Yuanhu Zhitong formula. *Phytomedicine*, 2021, 91:153702.
- 98 You L T, Yang C J, Du Y Y, *et al.* A systematic review of the pharmacology, toxicology and pharmacokinetics of matrine. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 01067.
- 99 Uddin S J, Hasan M F, Afroz M, *et al.* Curcumin and its multi-target function against pain and inflammation: An update of pre-clinical data. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(6):656–671.
- 100 Ruan Y L, Ling J Y, Ye F, *et al.* Paeoniflorin alleviates CFA-induced inflammatory pain by inhibiting TRPV₁ and succinate/SUCNR1-HIF-1 α /NLRP3 pathway. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101:108364.
- 101 王玲燕, 夏欢, 夏桂阳, 等. 天然非生物碱类镇痛成分的研究进展. *中国中药杂志*, 2020, 45(24):5840–5865.
- 102 Al-Ostoot F H, Zabiulla, Grisha S, *et al.* Molecular docking and synthesis of caffeic acid analogous and its anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenic studies. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 33:127743.
- 103 Shoaib M, Shah S W A, Ali N, *et al.* Synthesis, antinociceptive activity and structure activity relationship of flavone derivatives. *P Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(5):1573–1580.
- 104 李永丰, 任维. 马钱子碱通过钾离子通道调节外周镇痛. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(2):94–101.
- 105 Braga Ferreira L G, Faria J V, dos Santos J P S, *et al.* Capsaicin: TRPV₁-independent mechanisms and novel therapeutic possibilities. *Eur J Pharmacol*, 2020, 887:173356.
- 106 Çankal D, Akkol E K, Kılınc Y, *et al.* An effective phytoconstituent aconitine: A realistic approach for the treatment of trigeminal neuralgia. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021:6676063.
- 107 Jiang W, Fan W M, Gao T L, *et al.* Analgesic mechanism of sinomenine against chronic pain. *Pain Res Manag*, 2020, 2020:1876862.
- 108 Yao F D, Yang J Q, Huang Y C, *et al.* Antinociceptive effects of Ginsenoside Rb1 in a rat model of cancer-induced bone pain. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5):3859–3866.
- 109 Pinilla Monsalve G D, Reyes Rueda M, Pinilla Monsalve L Á. Problemas y reacciones adversas relacionadas con analgésicos opioides en Colombia. *Rev Neurol*, 2021, 73(2):39.
- 110 di Cesare Mannelli L, Piccolo M, Maione F, *et al.* Tanshinones from *Salvia miltiorrhiza* Bunge revert chemotherapy-induced neuropathic pain and reduce glioblastoma cells malignancy. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105:1042–1049.
- 111 Lyu J, Xue M, Li J, *et al.* Clinical effectiveness and safety of *Salvia miltiorrhiza* deposite salt combined with aspirin in patients with stable angina pectoris: A multicenter, pragmatic, randomized controlled trial. *Phytomedicine*, 2021, 81:153419.
- 112 温晓娜. 非甾体抗炎药 疼痛治疗药物. 开卷有益-求医问药, 2021, (6):19.
- 113 苏漫, 朱清, 李俊旭. 镇痛药物作用靶点的研究现状. *中国药理学通报*, 2018, 34(2):161–165.
- 114 孙伟翔, 朱礼青. 镇痛药分子靶点的研究进展. *海峡药学*, 2015, 27(10):1–4.

Research Progress on analgesic pharmacology effect of *Salvia miltiorrhiza*

Wang Miao^{1,2}, Qiao Li³, Xu Kuo², Li Hui², Fu Xianjun^{1,2,4,5}

(1. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Research Center of Marine Traditional Chinese Medicine, Qingdao College of Traditional Chinese medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Qingdao 266000, China 3. Experimental Center of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 4. Shandong Research Center of Engineering and Technology for Omics of TCM, Jinan 250355, China; 5. Key Laboratory of Classical Theory of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract: Pain was one of the most serious problems affecting human health today. Drug therapy is one of the main ways of clinical treatment of pain. The analgesic drugs which are commonly used clinically have a variety of side effects, so the analgesic effect of which is still unsatisfactory. *Salvia miltiorrhiza*, a traditional Chinese medicine, was widely used for promoting blood circulation and removing blood stasis. According to the record of Chinese Pharmacopoeia, *Salvia miltiorrhiza* has the effect of "relieving menstruation and relieving pain". Through literature mining, it was found that

Salvia miltiorrhiza has a long history in the treatment of pain. Modern pharmacology studies had also confirmed that *Salvia miltiorrhiza* had a good analgesic effect, and the mechanism and material basis of analgesia of *Salvia miltiorrhiza* were deeply studied. The result of pharmacological research has suggested that *Salvia miltiorrhiza* has good analgesic pharmacological activity, and it has the characteristics of multi-target, multi-mechanism and low side effects in treating pain. In this paper, through systematic search and analysis of analgesic literature of *Salvia miltiorrhiza*, the target, mechanism, related components and compatible prescriptions of analgesic effect of *Salvia miltiorrhiza* were reviewed, it was found that the peripheral and central mechanisms of *Salvia miltiorrhiza* analgesia are the regulation of pain related factors, receptors and signal pathways in peripheral neurons and spinal cord respectively. The main analgesic components of *Salvia miltiorrhiza* are tanshinone IIA, cryptotanshinone, salvianolic acid B Salvianolic acid C and salvianolic acid A. Both of the two tanshinones contain o-quinone mother nucleus structure, and the three phenolic acids contain multiple phenolic hydroxyls. This paper provides a reference basis for the clinical application of analgesic effect of *Salvia miltiorrhiza*, the proposal of analgesic scheme and the research and development of related analgesic drugs.

Keywords: *Salvia miltiorrhiza*, Regulating menstruation and relieving pain, Active ingredient, Mechanism of analgesia

(责任编辑: 李青, 审稿人: 王瑀、张志华)