

中药复方镇痛机制的研究进展[△]

陈俊仁^{*}, 曹小玉, 李刚敏, 彭成[#], 谢晓芳[#] (西南特色中药资源国家重点实验室/成都中医药大学药学院, 成都 610075)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)11-1397-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.11.20

摘要 目的:梳理中药复方的镇痛机制研究进展,为其临床应用及新型镇痛药物的开发提供参考。方法:采用文献检索法,对近10年用于治疗疼痛性疾病的中药复方的镇痛机制研究进行归纳和总结。结果与结论:中药复方对偏头痛、痛经及多种炎性疼痛均具有良好的镇痛效果,可通过调控外周和中枢神经系统发挥镇痛作用。其中,中枢镇痛的机制主要包括增加5-羟色胺含量及其受体的表达、激活阿片受体、促进 β -内啡肽的释放、调节中枢儿茶酚胺能系统、降低 γ -氨基丁酸和降钙素基因相关肽的含量等。其外周镇痛机制主要有调节炎症因子的分泌、调控丝裂原活化蛋白激酶和核因子 κ B、使磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路失活、减少局部致痛物质的堆积及增加外周内源镇痛物质的释放。但目前中药复方镇痛作用的物质基础尚不清楚,其发挥镇痛作用的分子机制有待进一步研究。

关键词 中药复方;镇痛;机制;致痛物质;炎症因子

疼痛是临床上许多疾病的常见症状,如类风湿性关节炎、胃炎、感冒以及癌症等都会引起疼痛,其发生往往会干扰人的正常生活。随着地球环境的破坏和人们生活方式的改变,疼痛性疾病的发生越来越多,许多医院专门设置了“疼痛”专科门诊,故寻求高效安全的镇痛药物非常必要。现代医学将疼痛定义为:一种因组织损伤或潜在的组织损伤而产生的痛苦感觉,属神经系统症状,其调控机制十分复杂^[1]。疼痛的发生往往与神经系统的影响有关,又常累及免疫炎症反应,可通过给予中枢镇痛药或外周镇痛药以止痛,如吗啡、非甾体解热镇痛抗炎药等,这些镇痛药临床应用广泛,但不良反应也多^[2-3]。中医认为,疼痛的病机为“不通则痛”和“不荣则痛”,病因多为气滞、血瘀、寒凝、血虚、津亏等,治则宜行气止痛、散寒止痛、活血化瘀止痛、补益止痛等,并根据不同治法形成了芍药甘草汤、血府逐瘀汤等许多经方、验方^[4-5]。目前,临床上采用中药复方或联合西药用于治疗疼痛性疾病的应用较多,其疗效好、不良反应少,但对其镇痛的物质基础及分子机制研究尚存在不足。基于此,本文通过文献检索,收集了近10年中药复方镇痛机制的相关文献并进行梳理,以期对中药复方用于临床治疗疼痛性疾病提供依据。

1 疼痛的现代医学认识及治疗

疼痛是机体各种损伤和疾病发生发展过程中最常

[△]基金项目:国家自然科学基金联合基金项目(No.U19A2010);四川省科技计划项目(No.2018JZ0081);成都中医药大学人才科研提升计划基金资助项目(No.2020JCRC005)

* 硕士研究生。研究方向:中药药理与毒理。电话:028-61800231。E-mail:929189182@qq.com

[#]a 通信作者:研究员,博士生导师。研究方向:中药药理与毒理。电话:028-61800005。E-mail:cdtcmpengcheng@126.com

[#]b 通信作者:副研究员,博士。研究方向:中药药理与毒理。电话:028-61800231。E-mail:xiexiaofang@cducm.edu.cn

出现的一种症状,它是感觉神经系统受到实在或潜在性组织伤害所引起的不快主观感觉和情感反应^[6],严重者可给患者造成极大的痛苦,降低患者的整体生活质量。根据疼痛产生的原因可以分为以下六大类:炎性疼痛、神经病理性疼痛、癌性疼痛、痉挛性疼痛、心因性疼痛及其他疼痛^[7]。

现代医学中,疼痛常见于各种疾病,包括外伤、劳损、免疫炎症等所致器质性疾病和神经官能症等非器质性疾病,其治疗原则是病因治疗加对症镇痛治疗。其中镇痛药物可分为阿片类和非阿片类:阿片类药物如吗啡、可待因等常用于癌性疼痛、急性疼痛和慢性非癌性疼痛,但易产生便秘、恶心、呕吐、腹胀等不良反应,长期使用可出现效果降低、成瘾等,滥用甚至会引起死亡^[8-9];非阿片类又叫做非麻醉性镇痛药,其典型代表是解热镇痛抗炎药,如阿司匹林,这类水杨酸类镇痛药具有诱发胃溃疡等不良反应^[10]。

2 疼痛的中医认识及治疗

中医认为,疼痛产生的病机可概括为“不通则痛”和“不荣则痛”,疼痛因实者谓“不通则痛”,因虚者谓“不荣则痛”。《素问·举痛论》曰:“经脉流行不止,环周不休,寒气入经而稽迟,泣而不行,客于脉外而血少,客于脉中则气不通,故卒然而痛”^[11]。这是关于寒凝经脉致痛的病机。血瘀痰饮等有形之邪聚于体内也可导致不通则痛,如瘀血阻于脾胃可致胃脘作痛,痰饮停于胸胁可致胸胁胀满、咳嗽引痛;除此之外,外感六淫、七情内伤均能导致不通则痛。《医宗金鉴》中的“伤损之证,血虚作痛,不荣”^[12]及《素问·评热病论》中提到的“邪之所凑,其气必虚”^[11]则是对“不荣则痛”的认识,即由于自身气血津精等的亏虚,无法濡养机体而致疼痛,临床病机可分为气虚、津液亏虚、血虚、阴虚、阳虚等,疼痛性质各异。例如气虚包括了五脏之气不足、营卫气虚以及宗气不足等,

其临床症状主要为隐痛、晕痛、酸痛；而津液亏虚在临床上往往表现为干痛、涩痛。又如血液不足导致的心肝血虚，会出现紧痛、晕痛、酸痛、重痛等症状。针对“不通则痛”和“不荣则痛”的具体病机，中医医家辨证论治，形成了行气止痛、散寒止痛、活血化瘀止痛、补益止痛等治法，促成了止痛类中药复方的形成。

中药复方治疗疼痛的历史悠久，且许多方剂沿用至今。早在东汉成书的《伤寒杂病论》中记载的芍药甘草汤就具有养血敛阴、柔肝缓急止痛之功效，可用于多种痛证^[13]。唐代的《备急千金要方》记载的温脾汤可用于治疗寒积腹痛；苇茎汤可逐瘀排脓、治疗胸中隐痛^[14]。宋代《太平惠民和剂局方》所创的川芎茶调散可治疗风邪头痛；香薷散可祛暑解表，缓解腹痛吐泻、头重身痛等症^[15]。元代《丹溪心法》记载的左金丸可用于肝火犯胃证所致胁肋疼痛；咳血方可治肝火犯肺所致的胸肋作痛^[16]。明代《伤寒六书》中所记载的柴葛解肌汤可以治疗风寒头痛^[17]。清代《医方集解》中记载的九味羌活汤具有祛邪通络止痛之功效，用于治疗外感风寒湿邪兼内有里热证之头项强痛和全身肌体酸痛；金锁固精丸可补肾涩精，治疗肾虚所致的腰痛耳鸣^[18]。由此可见，中药复方是综合针对病因病机来进行镇痛治疗。

3 中药复方的镇痛机制

近年来，随着中药复方镇痛机制的研究深入，目前已经发展到细胞、分子水平。笔者梳理近10年中药复方镇痛作用研究文献，结果显示，中药复方可以通过调控5-羟色胺(5-HT)含量及其受体的表达、调节 β -内啡肽(β -EP)的释放、影响中枢儿茶酚胺能系统、抑制神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)、降低降钙素基因相关肽(CGRP)的含量、抑制环氧合酶活性、调节细胞因子分泌等途径发挥镇痛作用^[19-32]。中药复方的镇痛机制详见表1。

3.1 调控5-HT含量及其受体的表达

5-HT在中枢和外周疼痛的发展和调节中起着至关重要的作用，当其存在于外周神经系统时，可刺激感觉神经末梢产生疼痛，属于致痛物质；而存在于中枢神经系统时，5-HT是下行抑制系统参与镇痛作用的重要神经递质，它通过与特定的5-HT受体结合而起镇痛作用^[33]。平肝止痛颗粒可以显著降低硝酸甘油致实验性偏头痛模型大鼠血浆中5-HT水平，改善其血管异常舒缩状况，从而缓解疼痛^[19]。川菊止痛胶囊、头痛宁胶囊可显著增加硝酸甘油致偏头痛模型大鼠脑组织中的5-HT含量，改善大鼠行为学症状，发挥镇痛作用^[20-21]。除此之外，四妙君逸软膏可通过提高醋酸致痛模型小鼠脑组织中5-HT含量及其受体5-HT_{2A}的表达水平发挥中枢镇痛作用^[24]。以上研究表明，川菊止痛胶囊、头痛宁胶囊以及四妙君逸软膏对疼痛的抑制作用涉及到了对中枢神经系统的调控。川菊止痛胶囊和头痛宁胶囊中的川芎辛温升散、性善疏通，能“上行头目”、祛风止痛，为治头痛之要药；现代研究发现，川芎总生物碱能够防治偏头痛，其机制主要与5-HT_{1B}受体的上调有关，而川芎嗪可作用于钙通道，拮抗Ca²⁺内流从而治疗偏头痛^[34-35]。

3.2 调节 β -EP的释放

偏头痛的发生与内源性阿片肽系统的功能障碍密切相关，而 β -EP属于内源性阿片肽类疼痛抑制性调节递质，能抑制P物质的释放，影响中枢疼痛通路的信号传递而起到镇痛作用，其水平异常会导致痛觉传入调节紊乱^[36]。因此，体内 β -EP合成、释放减少可能导致患者疼痛阈值的降低。研究发现，头痛宁胶囊、头痛安均能够显著增加偏头痛模型大鼠脑组织中 β -EP的分泌，提高痛阈，减轻疼痛^[21,37]。由于原发性或继发性内啡肽系统障碍，偏头痛会导致血浆中 β -EP含量在偏头痛发作期或

表1 中药复方的镇痛机制

中药复方	剂量	给药方式	动物疾病模型	机制	文献
平肝止痛颗粒	24,12,6 g/kg(以生药计)	灌胃	Wistar大鼠皮下注射硝酸甘油致偏头痛	血浆:5-HT↓,CGRP↓	[19]
川菊止痛胶囊	1.6,0.8,0.4 g/kg	灌胃	SD大鼠皮下注射硝酸甘油致偏头痛	脑组织:5-HT↑,多巴胺(DA)↑,去甲肾上腺素(NE)↑;血清:一氧化氮(NO)↓,一氧化氮合酶(NOS)↓,CGRP↓	[20]
头痛宁胶囊	0.15,0.3,0.6 g/kg	灌胃	SD大鼠皮下注射硝酸甘油致偏头痛	血清:NO↓;脑组织:5-HT↑, β -EP↑	[21]
芪龙头痛颗粒	3.6,1.8,0.9 g/kg	灌胃	SD大鼠皮下注射硝酸甘油致偏头痛	血浆:CGRP↓, β -EP↑,原癌基因(<i>Fos</i>)↓	[22]
元胡止痛滴丸	0.8,1.6 g/kg(以生药计)	灌胃	Wistar大鼠腹腔注射缩血管素致痛经	血浆: β -EP↑,NE↓,5-HT↓,前列腺素F _{2α} (PGF _{2α})/前列腺素E ₂ (PGE ₂)↓	[23]
四妙君逸软膏	2.6 g/kg	经皮给药	昆明小鼠腹腔注射0.6%冰醋酸致炎性疼痛	血清: β -EP↓,PGE ₂ ↓;脑组织:5-HT↑,GABA↑,5-HT2A↑,GABA _A ↑	[24]
正天丸	4.68,2.34,1.17 g/kg	灌胃	昆明小鼠皮下注射5%甲醛溶液致痛	血清:PGE ₂ ↓,NO↑;脑组织:谷氨酸(Glu)↓,CGRP↓	[25]
桂枝加葛根汤	0.5,1.0,1.5 g/kg	灌胃	家兔颈椎痛模型	髓核组织:PGE ₂ ↓,6-酮-前列腺素F _{1α} (6-K-PGF _{1α})↓	[26]
复方黄柏散	24.4,48.8,97.6 mg/kg	灌胃	SD大鼠右足跖注射蛋清0.05 mL致足肿胀	炎性组织:PGE ₂ ↓;血清:超氧化物歧化酶(SOD)↑,NOS↓,NO↓	[27]
复方芩芎颗粒	20,10,5 mg/kg	灌胃	Wistar大鼠足垫和尾根注射0.1 mL完全弗氏佐剂致关节炎	脊髓组织:白细胞介素2(IL-2)↑,IL-6↓	[28]
消肿止痛胶囊	80 mg/kg	灌胃	击打法致新西兰兔急性损伤性血肿	血清:IL-1 β ↓,IL-6↓	[29]
参黄颈康片	500,1 000,2 000 mg/kg	灌胃	SD大鼠肉芽肿模型	血清:IL-1 β ↓,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)↓	[30]
二黄凝胶贴膏	4.15 g/cm ² 4.57 g/cm ²	经皮给药	昆明小鼠右后足跖皮下注射5%福尔马林致痛 Wistar大鼠右后足跖皮下注射1%角叉菜胶致足肿胀	血清:TNF- α ↓ 血清:IL-1 β ↓,TNF- α ↓	[31]
长安栓	5,0.5 g/kg	灌胃	SD大鼠结肠注入2.5%三硝基苯磺酸致急性结肠炎	血清:IL-1 β ↓,TNF- α ↓,IL-10↑ 结肠组织:TNF- α ↓,IL-1 β ↓,核因子 κ B亚基p65(NF- κ B p65)↓,磷酸化-蛋白激酶B(p-Akt)↓	[32]

注：“↑”表示增加或促进；“↓”表示降低或抑制

间歇期的减少,而芪龙头痛颗粒可显著上调偏头痛模型大鼠血浆中 β -EP水平,起到良好的镇痛作用^[22]。另有研究表明,原发性痛经的发生也与 β -EP含量密切相关:黄体期 β -EP水平降低可使子宫功能活动失常、导致疼痛;而中、高剂量元胡止痛滴丸能减少痛经模型大鼠的扭体次数,延长其扭体潜伏期,显著上调大鼠血浆中 β -EP水平^[23]。但在四妙君逸软膏的镇痛实验中,醋酸致炎性疼痛模型小鼠外周血清中 β -EP水平明显增加,这是由于疼痛刺激状态下机会释放大量内源性 β -EP入血;在经药物干预后,小鼠血清中 β -EP水平显著降低,表明四妙君逸软膏能够促进血清中的 β -EP与外周相应受体结合,产生外周镇痛作用^[24]。

3.3 影响中枢儿茶酚胺能系统

中枢儿茶酚胺能系统主要包括NE、肾上腺素(Adr)、DA等,这些物质既可以作为神经递质参与镇痛,也可以通过局部和旁分泌信号的第二信使作用引起疼痛^[38]。川菊止痛胶囊可显著升高偏头痛模型大鼠脑组织内DA和NE含量,缓解疼痛^[20];元胡止痛滴丸可通过降低痛经模型大鼠血浆中NE含量从而减轻疼痛^[23]。

3.4 抑制神经递质GABA

GABA是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质,其有GABA_A、GABA_B和GABA_C3种类型的受体;GABA能神经元广泛分布于整个中枢神经系统中,包括脊髓背角区域,这些区域是向大脑传递疼痛冲动的重要区域,GABA能系统的功能障碍或者不足与疼痛息息相关^[39-40]。刘钰等^[24]研究发现,四妙君逸软膏可通过升高醋酸致疼痛模型小鼠脑组织中GABA的含量以及GABA_A的表达,发挥镇痛作用。四妙君逸软膏由延胡索、花椒、三七、没药组成,其中延胡索为此复方的君药,现代研究表明,延胡索具有良好的镇痛作用,在其含有的生物碱之中,延胡索乙素在临床上普遍用于治疗慢性钝痛、持续性疼痛^[41-42];而花椒中的生物碱Nitidine和没药中的两种倍半萜烯在镇痛方面都表现出了较强的活性^[43-44],推测四妙君逸软膏发挥中枢镇痛机制的物质基础与复方中的生物碱类物质及萜类物质相关。

3.5 降低CGRP的含量

CGRP是一种由37个氨基酸组成的多肽,主要存在于C和A δ 感觉纤维中,其在体内的含量变化能够影响神经源性炎症的发展,且在外周敏感化和相关增强疼痛的发展中发挥着关键作用,而持续性神经元敏化正是偏头痛的重要因素^[45]。中药复方在治疗持续性疼痛及慢性疼痛方面具有显著的优势,例如平肝止痛颗粒能够通过降低偏头痛模型大鼠血浆中CGRP的含量,发挥镇痛作用;芪龙头痛颗粒也能够显著降低偏头痛模型大鼠血浆中CGRP水平从而减轻其痛感^[22]。此外,正天丸能显著缩短甲醛致痛模型小鼠的I相和II相舔、咬足时间,抑

制其脑组织中谷氨酸、CGRP的释放^[25]。

3.6 抑制环氧化酶活性,调节细胞因子分泌

一部分中药复方可以通过减少IL、TNF、前列腺素(PG)和其他致痛物质等细胞因子的产生而发挥镇痛作用。环氧化酶(COX)是催化花生四烯酸转化为PG的一种关键酶,在炎症和疼痛的发生和发展中起着重要的作用:在机体发生炎症时,COX-2可催化合成与病理过程有关的前列腺素类物质(PGs),包括PGE₂、PGF_{2 α} 、血栓素A₂等,这些物质能够通过与其伤害性感受器上相应的受体结合激活初级传入神经,导致中枢及外周敏化,产生痛觉过敏^[46]。PGE₂并不引起明显的疼痛,而是使痛觉传入神经末梢使其对组胺、缓激肽的反应更敏感。例如马麟等^[26]研究发现,桂枝加葛根汤能够有效地降低兔模型神经根周围局部的炎症因子PGE₂、6-K-PGF_{1 α} 水平;又如丹芍冲剂能降低疼痛模型小鼠和细菌感染模型小鼠血清中PGE的含量^[47];还有研究发现,经前三剂止痛方可降低疼痛模型大鼠子宫组织中PGF_{2 α} 水平,镇痛效果好^[48]。

在炎症发生时,血清中NO含量也会急剧升高,高浓度的NO与氧自由基结合会加剧细胞毒性活性;炎症诱导一氧化氮合酶(iNOS)以L-精氨酸为底物合成NO,最终导致COX-2激活、PGs产生^[49]。复方黄柏散能通过降低大鼠炎症组织中PGE₂含量、降低血清中NOS活性和NO含量,发挥抗炎镇痛作用^[27]。研究表明,黄柏提取物能够有效调节脂多糖(LPS)诱导的小鼠NO的释放和iNOS的产生^[50];而此复方中的当归能抑制PGE₂产生、COX-2活性以及COX-2 mRNA和蛋白的表达^[51];大黄也具有有良好的抗炎效果,这在一定程度上解释了复方黄柏散的镇痛物质基础^[52]。除此之外,川菊止痛胶囊和头痛宁胶囊均能够通过降低偏头痛模型大鼠血清中的NO含量发挥镇痛作用^[20-21]。然而值得注意的是,经正天丸干预后,疼痛模型小鼠血清中NO含量增加^[25],这是由于NO能够双向调节痛觉,既能够致痛也可以镇痛^[53],这种作用取决于病理阶段的变化、疼痛动物模型及给药途径等因素。

作为由炎症诱导表达的酶,COX-2能通过催化花生四烯酸合成PG介导炎症反应,同时炎症组织中COX-2的产生和表达又受多种炎症物质的调节;IL-2、IL-1 β 和IL-6都是典型的促炎细胞因子,与疼痛、炎症和自身免疫性疾病息息相关^[54-55];而IL-10是一种多效的抗炎和免疫抑制细胞因子,其含量的变化在许多炎症性疾病(例如神经性疼痛、帕金森氏病、骨关节炎、类风湿关节炎、过敏)的发生中起着重要的作用^[56]。研究发现,复方芪芎颗粒可通过上调佐剂型关节炎模型大鼠血清中IL-2的表达水平,下调脊髓组织中IL-6的表达水平,发挥镇痛作用^[28];消肿止痛胶囊可以抑制炎症细胞因子

IL-1 β 及IL-6的释放,从而减轻家兔因急性软组织损伤而产生的疼痛^[29]。此外,TNF- α 是一种由巨噬细胞/单核细胞在急性炎症过程中产生的炎性细胞因子,负责细胞内一系列导致坏死或凋亡的信号事件^[71]。Kodithuwakku等^[58]研究发现,高剂量和中剂量的双歧菌胶囊能显著降低尿酸盐刺激下人脐静脉内皮细胞中TNF- α 和IL-1 β 的释放,这表明该胶囊的镇痛机制可能与抑制炎症因子有关。刘新宇等^[30]研究发现,参黄颈康片能提高二甲苯所致耳廓肿胀模型小鼠的疼痛阈值、减少其扭体反射,并能显著降低肉芽肿模型大鼠血清中IL-1 β 及TNF- α 的表达水平。朱力阳等^[31]研究发现,二黄凝胶贴膏可显著减少福尔马林致痛模型小鼠的舔足时间,降低其血清中TNF- α 含量。

炎症刺激可以通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和核因子 κ B(NF- κ B)信号级联反应诱导一系列组织细胞的生物化学反应:在静息状态下,NF- κ B被核因子 κ B抑制蛋白(I κ B α)抑制;当细胞受到某些细胞因子、氧化应激及内毒素等刺激时,I κ B发生磷酸化,活化的NF- κ B转位至细胞核,使靶基因的转录和表达得以启动,从而增加炎性细胞因子表达^[59]。Li等^[60]研究了安宫牛黄丸中的草药组合对朱砂和雄黄致小鼠炎症损伤的保护作用,结果发现,草药组合能降低小鼠肝脏和肾脏中诱导型酶COX-2和促炎介质(IL-1 β 、TNF- α 、PGE₂、NO)的表达水平,且能使MAPK和磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/Akt信号通路失活并阻断由此引起的NF- κ B的活化,从而减少炎症反应。Liu等^[61]研究发现,大川芎配方能抑制由LPS诱导的小鼠单核巨噬细胞白血病细胞中COX-2的表达,并显著降低I κ B α 的磷酸化,抑制p65的表达,表明该方的抗炎作用与抑制NF- κ B途径、减少炎性介质的释放有关。Mi等^[62]研究了长安栓对三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的大鼠结肠炎的治疗作用,结果发现,该栓剂可显著抑制大鼠结肠组织中NF- κ B的活化,从而发挥抗炎镇痛作用。

3.7 其他途径

减轻局部致痛物质的堆积也是中药复方发挥外周镇痛作用的途径之一。止痛化癥胶囊能显著降低血瘀模型大鼠的血浆黏度,减少血浆 α 颗粒膜蛋白及血管性血友病因子含量^[62];理气散结颗粒能改善急性血瘀模型大鼠的血液流变学异常,提高热板致足部疼痛模型小鼠的疼痛阈值,并减少醋酸致扭体反应模型小鼠的扭体次数^[63];此外,李娜等^[64]发现元胡止痛胶囊对三叉神经性头痛模型大鼠、硝酸甘油致实验性偏头痛模型大鼠具有明确的镇痛作用,其镇痛机制与改善血液流变学有关。局部物质的堆积能够影响正常的血液流变学,导致血管壁增厚、管腔狭窄,阻断血液的正常流通,这与中医的“不通则痛”相对应,因此通过改善血液循环、增加代谢和提

供充足的氧气等可达到减轻疼痛的目的。

图1总结了本文中涉及的中药复方对大鼠、小鼠、家兔等多种疼痛模型动物治疗作用的可能机制。

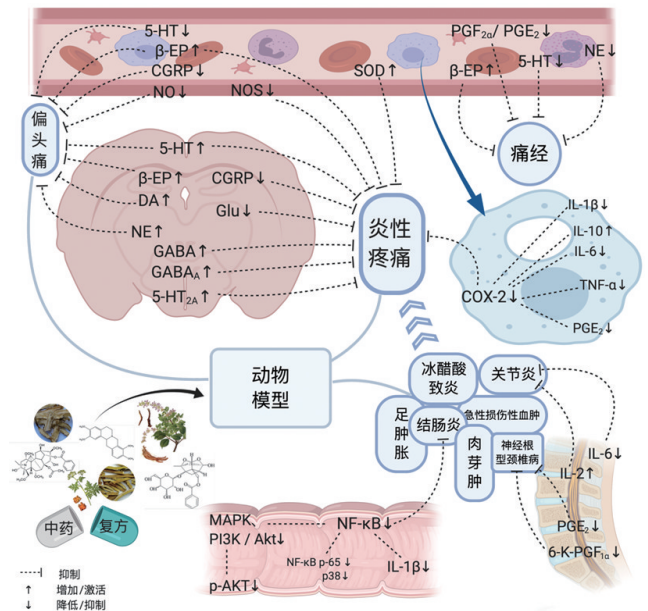


图1 中药复方的镇痛机制

4 结语

中药复方治疗疼痛具有其显著优势,在治疗偏头痛、胃溃疡、冠心病等疾病方面疗效显著。目前,随着镇痛类中药研究的深入,对其单体或组分镇痛机制的探讨也越来越多。例如从姜科植物中提取的姜黄素能够通过影响阿片类系统,缓解糖尿病周围神经性疼痛^[65];乌头类生物碱能够调控肾上腺素能系统,发挥良好的抗炎镇痛作用^[66];雪上一枝蒿甲素可作用于嘌呤能受体(P2X)通路,参与外周镇痛^[67];除此之外,芍药苷、钩藤碱等物质可抑制COX活性,减少致痛物质的分泌^[68-69]。这些活性成分或组分的研究为镇痛类中药复方作用机制的阐释提供了依据。笔者发现,中药复方能够从外周和中枢两方面发挥镇痛作用:对于中枢系统而言,主要是增加5-HT含量及其受体的表达;激活阿片受体,促进 β -EP的释放;增加中枢儿茶酚胺系统内NE、DA的释放;抑制GABA含量及其受体的表达和降低脑组织中CGRP的含量等。而中药复方的外周镇痛作用的研究较多,大部分与炎症因子的调控相关,例如增加抗炎细胞因子释放、降低促炎因子含量以及调节NF- κ B、MAPK和PI3K/Akt信号通路等;增加内源性镇痛物质的释放也是其重要的机制;此外,还有一些中药复方能够通过降低血液的黏稠度、改善血液循环,达到镇痛的目的。但是,中药复方镇痛作用的物质基础尚不清楚,部分分子机制研究不足,有待进一步研究,以期对中药复方的有效使用和新药开发提供依据。

参考文献

[1] LOESER J D, MELZACK R. Pain: an overview[J]. Lan-

- cet, 1999, 353(9164): 1607-1609.
- [2] HEMMING S H C, LAMBERT D G. The good, the bad, and the ugly: the many faces of opioids[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 122(6): 705-707.
- [3] ECCLESTON C, COOPER T E, FISHER E, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for chronic non-cancer pain in children and adolescents[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8(8): CD012537.
- [4] 曲缘章, 马生军, 朱广伟, 等. 芍药甘草汤的历史沿革与现代研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(6): 216-225.
- [5] 张巍, 孙剑峰, 沈海, 等. 血府逐瘀汤对胸腰椎爆裂骨折内固定术后抗炎镇痛疗效的研究[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(6): 163-165.
- [6] WOOLF C J. What is this thing called pain?[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(11): 3742-3744.
- [7] 韩睿, 廖琴, 阳晓燕, 等. 一种新的疼痛分类方法和治疗思路[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(5): 328-330.
- [8] BRODY H. Opioids[J]. *Nature*, 2019, 573(7773): S1.
- [9] VOLKOW N, BENVENISTE H, MCLELLAN A T. Use and misuse of opioids in chronic pain[J]. *Annu Rev Med*, 2018, 69: 451-465.
- [10] CAMERON A J. Aspirin and gastric ulcer[J]. *Mayo Clin Proc*, 1975, 50(10): 565-570.
- [11] 王冰. 黄帝内经: 素问[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 55, 63.
- [12] 吴谦. 医宗金鉴[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 488-489.
- [13] 刘建平, 刘仲喜, 李大钧, 等. 伤寒杂病论[M]. 石家庄: 河北科学技术出版社, 1996: 20.
- [14] 孙思邈. 备急千金要方[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 231.
- [15] 太平惠民和剂局. 太平惠民和剂局方[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 39.
- [16] 朱丹溪. 丹溪心法[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 204-205.
- [17] 陶节庵. 伤寒六书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1990: 123.
- [18] 汪昂. 医方集解[M]. 南京: 中国书店出版社, 1987: 96.
- [19] 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[J]. *世界中医药*, 2017, 12(3): 614-617, 622.
- [20] 李凤金, 霍金海, 张树明, 等. 川菊止痛胶囊对偏头痛模型大鼠的改善作用及机制研究[J]. *中国药房*, 2019, 30(7): 942-946.
- [21] 盛刚, 张雪慧, 郭珍. 头痛宁胶囊对偏头痛大鼠血清中 NO、脑组织中 5-HT、 β -EP 的影响[J]. *陕西中医*, 2018, 39(10): 1326-1329.
- [22] 吴小芳, 黄怀, 张梅奎. 芪龙头痛颗粒镇痛作用实验研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2014, 21(2): 63-66.
- [23] 冯玥, 张宗鹏, 申秀萍, 等. 元胡止痛滴丸对痛经模型大鼠的镇痛作用及机制研究[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(33): 8-12.
- [24] 刘钰, 何永恒. 四妙君逸软膏镇痛机制的实验研究[J]. *中药材*, 2016, 39(9): 2132-2135.
- [25] 付昆, 付文君, 魏江平, 等. 正天丸的镇痛作用及机制研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(3): 401-404.
- [26] 马麟, 赵玉堂. 桂枝加葛根汤抗炎镇痛作用研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(7): 249-251.
- [27] 彭丹. 复方黄柏散的镇痛抗炎作用[J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(14): 1108-1111.
- [28] 陈利锋, 丰瑞兵, 杨晨曦, 等. 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[J]. *华南国防医学杂志*, 2018, 32(8): 513-516.
- [29] 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[J]. *中医正骨*, 2011, 23(12): 18-21.
- [30] 刘新宇, 刘春娜, 张晓妍, 等. 参黄颈康片镇痛抗炎作用及对炎症因子影响研究[J]. *中成药*, 2011, 33(7): 1223-1225.
- [31] 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[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(2): 148-151.
- [32] MI H, LIU F B, LI H W, et al. Anti-inflammatory effect of Chang-An-Shuan on TNBS-induced experimental colitis in rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 315.
- [33] MARTIN S L, POWER A, BOYLE Y, et al. 5-HT modulation of pain perception in humans[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2017, 234(19): 2929-2939.
- [34] PU Z H, PENG C, XIE X F, et al. Alkaloids from the rhizomes of *Ligusticum striatum* exert antimigraine effects through regulating 5-HT_{1B} receptor and c-Jun[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237: 39-46.
- [35] 邢淑芳, 王琳. 川芎嗪对大鼠脑损伤后保护作用的研究[J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(5): 545-548.
- [36] NAPPI G, FACCHINETTI F, MARTIGNONI E, et al. Plasma and CSF endorphin levels in primary and symptomatic headaches[J]. *Headache*, 1985, 25(3): 141-144.
- [37] 顾静, 吴红彦, 李海龙, 等. 头痛安对偏头痛模型大鼠 β -EP、CGRP、ET 的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(1): 14-19.
- [38] WANG R, HAN L, GAO Q, et al. Progress on active analgesic components and mechanisms of commonly used traditional Chinese medicines: a comprehensive review[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2018, 21(1): 437-480.
- [39] ENNA S J, MCCARSON K E. The role of GABA in the mediation and perception of pain[J]. *Adv Pharmacol*, 2006, 54: 1-27.
- [40] WANG Z J, HEINBOCKEL T. Essential oils and their constituents targeting the GABAergic system and sodium channels as treatment of neurological diseases[J]. *Molecules*, 2018, 23(5): 1061.

- [41] 尚坤,李敬文,常美月,等.延胡索药理作用研究[J].吉林中医药,2019,39(1):108-110.
- [42] WU H, WANG P, LIU M, et al. A ¹H-NMR-based Metabonomic study on the anti-depressive effect of the total alkaloid of corydalis rhizoma[J]. *Molecules*, 2015, 20(6):10047-10064.
- [43] 袁海梅,邱露,谢贞建,等.花椒属植物生物碱类成分及其药理活性研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(23):4573-4584.
- [44] 赵金凤,周春兰,韩陆,等.没药研究进展[J].中国药房,2011,22(7):661-665.
- [45] IYENGAR S, OSSIPOV M H, JOHNSON K W. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine[J]. *Pain*, 2017, 158(4):543-559.
- [46] CASHMAN J N. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia[J]. *Drugs*, 1996, 52(Suppl 5):13-23.
- [47] 孙哲臻,赵秋燕,张会杰,等.丹芍冲剂抗炎镇痛作用机制的实验研究[J].河南科技大学学报(医学版),2012,30(4):247-248.
- [48] 方玲,代娜,刘欣宇,等.经前三剂止痛方活性部位治疗原发性痛经的作用机制研究[J].中华中医药学刊,2014,32(11):2717-2719.
- [49] 吴检,黄键.环氧合酶-2及其在炎症痛中表达的调节[J].海峡药学,2010,22(9):205-208.
- [50] SUN Y, LENON G B, YANG A W H. Phellodendri cortex: a phytochemical, pharmacological, and pharmacokinetic review[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019:7621929.
- [51] 李曦,张丽宏,王晓晓,等.当归化学成分及药理作用研究进展[J].中药材,2013,36(6):1023-1028.
- [52] 张喜平.大黄素的药理作用研究概况[J].中国药理学通报,2003,19(8):851-854.
- [53] SCHMIDTKO A, TEGEDER I, GEISSLINGER G. No NO, no pain? The role of nitric oxide and cGMP in spinal pain processing[J]. *Trends Neurosci*, 2009, 32(6):339-346.
- [54] REN K, TORRES R. Role of interleukin-1beta during pain and inflammation[J]. *Brain Res Rev*, 2009, 60(1):57-64.
- [55] CHOY E H S, CALABRESE L H. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2018, 57(11):1885-1895.
- [56] MOLLAZADEH H, CICERO A F G, BLESSO C N, et al. Immune modulation by curcumin: the role of interleukin-10[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(1):89-101.
- [57] IDRIS H T, NAISMITH J H. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s) [J]. *Microsc Res Tech*, 2000, 50(3):184-195.
- [58] KODITHUWAKKU N D, PAN M, ZHU Y L, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of Chinese medicine SQ gout capsules and its modulation of pro-inflammatory cytokines focusing on gout arthritis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(3):1071-1079.
- [59] BONIZZI G, KARIN M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity[J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(6):280-288.
- [60] LI A, ZHANG J Y, 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[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 119:445-456.
- [61] LIU Z K, NG C F, SHIU H T, 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-kappaB pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 196:20-28.
- [62] 吴福林,王涵,董庆海,等.止痛化癥胶囊对血瘀证模型大鼠的药效学研究[J].中医药学报,2019,47(4):13-16.
- [63] 周殿儒,周游,魏谭军,等.理气散结颗粒理气调血,散结止痛的药效学作用[J].中成药,2020,42(2):484-488.
- [64] 李娜,金翠英,周建平,等.元胡止痛胶囊镇痛作用及机制研究[J].中国中药杂志,2010,35(10):1319-1323.
- [65] MITTAL N, JOSHI R, HOTA D, et al. Evaluation of anti-hyperalgesic effect of curcumin on formalin-induced orofacial pain in rat[J]. *Phytother Res*, 2009, 23(4):507-512.
- [66] 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[J].神经药理学报,2017,7(3):21-32.
- [67] LI J, REN W, HUANG X J, et al. Bullatine A, a diterpenoid alkaloid of the genus Aconitum, could attenuate ATP-induced BV-2 microglia death/apoptosis via P2X receptor pathways[J]. *Brain Res Bull*, 2013, 97:81-85.
- [68] XIONG B J, XU Y, JIN G L, et al. Analgesic effects and pharmacologic mechanisms of the Gelsemium alkaloid koumine on a rat model of postoperative pain[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):14269.
- [69] ZHOU J, WANG L, WANG J, et al. Paeoniflorin and albi-florin attenuate neuropathic pain via MAPK pathway in chronic constriction injury rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016:8082753.

(收稿日期:2021-01-30 修回日期:2021-04-28)

(编辑:罗 瑞)