

· “十八反”配伍 ·

## 中药干预神经病理性疼痛作用机制研究进展

王超, 刘春芳, 林娜\*

(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 以标题结合主题词检索方式从CNKI, Pubmed, Web of science等数据库筛查出近20年中药干预神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)作用机制的文献70多篇,进行归纳分析。发现多种中药对NP有良好的治疗作用,其机制主要表现为对NP下行抑制/易化系统、离子通道、膜受体、神经炎症及胶质细胞活化、相关信号通路及调控原件、抗凋亡和氧化应激、抑制酶活性等方面的有效调节,且具有多靶点干预的特点,不仅能抑制神经冲动,亦能有效改善NP的神经源性炎症。目前,中药对NP神经炎症的干预逐渐引起学者们的关注,但相关机制研究还不深入。

**[关键词]** 神经病理性疼痛; NP下行抑制/易化系统; 离子通道; 膜受体; 作用机制

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)22-0034-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015220034

### Mechanism Progress of Traditional Chinese Medicine in Alleviating Hyperalgesia of Neuropathic Pain

WANG Chao, LIU Chun-fang, LIN Na\* (Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** In conjunction with the title search and MeSH retrieval from CNKI, Pubmed, Web of science and other databases, we screened literature mentioned mechanisms of neuropathic pain (NP) for Chinese medicine intervention in the past 20 years. By Summarizing and analysising the literature, 70 articles were selected, and the main aspects that mentioned for NP treatment with Chinese medicine are as following: descending inhibition/facilitation systems, ion channels, membrane receptors, neuroinflammation, glial cell activation, signaling pathways, antiapoptotic, antioxidative stress, enzyme activity inhibition, et al. Collectively, Chinese medicine treatment for NP hyperalgesia are effective, with characteristics of multitargets intervention, not only by inhibiting nerve impulses, Chinese medicine can also improve NP neurogenic inflammation, Chinese medicine intervention for NP neuroinflammation gradually attracted scholars' attention, yet, in-deep studies are further needed.

**[Key words]** neuropathic pain; NP descending inhibition/facilitation systems; ion channels; membrane receptors; mechanisms

神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)是由躯体感觉系统的损害或疾病导致的疼痛。研究表明,一般人群NP的发生率高达8%<sup>[1]</sup>,以此推算,我国目前NP超过1亿。痛觉过敏、痛觉超敏、自发性痛是NP的主要临床表现,其慢性过程给患者和社会带来了严重的负担。而以神经元及其突触为靶点的药物治疗效果差,且伴严重的中枢性副作用<sup>[2]</sup>。最新研究表明:机制导向性治疗在NP的干预中占有重要地位<sup>[3]</sup>,抑制过度活化的中枢炎症及多靶点干预可能是NP治

疗的新方向<sup>[4]</sup>。然而,相关研究目前尚未取得突破性进展<sup>[4]</sup>。中药因其毒副作用小、多靶点干预疾病的特点,近年来备受国内外学者的关注。本综述旨在通过总结分析中药干预NP作用机制的研究进展,为相关临床应用和新药研发提供参考。

### 1 中药对NP下行抑制/易化系统的影响

下行抑制/易化系统主要包括阿片系统,多巴胺受体系统,γ-氨基丁酸,烟碱受体,肾上腺素受体系统,单胺类神经

**[收稿日期]** 20151011(011)

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2011CB505300,2011CB505305);国家自然科学基金面上项目(81573878,81173628)

**[第一作者]** 王超,博士后,从事中药药理及慢性疾病的临床及基础研究,Tel: 010-64014411-2869,E-mail: lyb506@126.com

**[通讯作者]** \*林娜,博士,研究员,从事中药药性理论和中药药理研究,Tel: 010-64014411-2869,E-mail: linna888@163.com

递质系统等,对疼痛的调节有重要作用。学者们从以上方面探讨中药干预 NP 作用机制的研究最为深入。

### 1.1 中药对阿片/肾上腺素/胆碱/单胺/大麻素系统的影响

研究表明,多种中药或天然植物提取物可通过干预下行抑制/易化系统发挥镇痛效应。如巴西野莓提取物 ASE 口服能缓解坐骨神经结扎(CCI)大鼠的热痛敏及触诱发痛,在热板法实验中,ASE 的镇痛效应能被纳洛酮、阿托品、育宾亨、eNOS 抑制剂所反转,说明 ASE 能通过多个靶点发挥镇痛作用<sup>[5]</sup>。反式石竹烯对 CCI 大鼠的镇痛作用和阿片系统和内源性大麻素系统相关<sup>[6]</sup>。假马齿苋对 NP 的镇痛效应和吗啡类似,其镇痛机制是腺苷受体、阿片受体、肾上腺素能受体介导的<sup>[7]</sup>。紫茉莉叶在巴西民间常用来治疗炎症性疾病,而新鲜紫茉莉叶的水醇提取物能缓解部分坐骨神经结扎(PSNL)大鼠的痛敏,且这种作用能被毒蕈碱或烟碱受体拮抗剂所逆转<sup>[8]</sup>。 $\beta$ -丁香烯是选择性大麻素 CB2 受体激动剂,其能明显缓解 PSNL 小鼠的机械痛敏及温度痛敏,效果强于 CB2 受体激动剂且无副作用<sup>[9]</sup>。国内学者也进行了相关探讨,如舒筋活血汤缓解 NP 痛敏的机制是  $\alpha$ 2 肾上腺素受体介导的<sup>[10]</sup>。制附子对 CCI 大鼠镇痛效能被 kappa 受体拮抗剂逆转<sup>[11-12]</sup>。蝮蛇毒素提取物 pallanalgesin 及活性成分 AF 的镇痛作用和阿片系统相关<sup>[13-14]</sup>,等等。

### 1.2 中药对多巴胺系统的影响

多巴胺系统是疼痛下行抑制系统的一部分,研究表明,延胡索乙素(L-THP)能明显缓解奥沙利铂所诱导 NP 小鼠的痛敏,此镇痛作用能被多巴胺受体 D<sub>1</sub> 的拮抗剂逆转,说明 L-THP 的镇痛作用和巴胺受体 D<sub>1</sub> 相关<sup>[15]</sup>。延胡索的另一个提取物去氢紫堇碱对巴胺受体 D<sub>2</sub> 具有激动作用,并能明显缓解 SNL 小鼠的机械痛敏<sup>[16]</sup>。

### 1.3 中药对五羟色胺系统的影响

五羟色胺系统是疼痛下行抑制系统的重要组成部分。蟾酥及含蟾酥的中药能缓解 PSNL 小鼠的痛敏并能被 4-氯-DL-苯丙氨酸甲酯盐酸盐所逆转,说明蟾酥对 NP 的镇痛机制与五羟色胺有关<sup>[17]</sup>。同时白芷的提取物酸橙素烯醇及七叶皂苷钠抑制 NP 痛敏的机制也是五羟色胺受体介导<sup>[18-19]</sup>。

### 1.4 中药对 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)系统的影响

GABA 系统对疼痛调节具有重要作用,研究表明绿原酸对鞘内注射能缓解 CCI 大鼠的机械痛敏及冷痛敏,且这种作用能被 GABA 受体拮抗剂部分逆转,说明绿原酸缓解 CCI 大鼠痛敏机制和激动 GABA 能神经元传递相关<sup>[20]</sup>。龙脑、青藤碱、木樨草素对 NP 的镇痛作用也是 GABA A 受体介导的<sup>[21-23]</sup>。

## 2 中药对 NP 离子通道的影响

离子通道主要包括钾离子、钠离子、钙离子通道及 TRP 相关通道,在疼痛信号的传导过程中发挥重要作用。芍药苷对 NP 有缓解作用,Zhang Y J 等<sup>[24]</sup>用膜片钳的方法发现芍药苷对电压门控性钾通道亚型 IK A 和 IK V 的激活和失活速度有明显影响,表明芍药苷对 NP 的镇痛作用和影响 IK A 和 IK V 活性相关。黄药子的甲醇提取物对 NP 的镇痛效应和激动 NO-cGMP-ATP 敏感性钾离子通道相关<sup>[25]</sup>。钠离子

通道的相关研究显示,雪上一枝蒿乙醇提取物对大鼠背根神经节的河豚毒素敏感性电压门控钠通道电流具有抑制作用<sup>[26]</sup>。而黄芪桂枝五物汤对奥沙利铂致 NP 大鼠的治疗作用和下调 Nav1.7 蛋白及基因表达相关<sup>[27]</sup>。TRPs 对疼痛信号的调节也有重要作用,研究表明甘草黄素是 TRPM3 通道的抑制剂,能有效缓解 NP 大鼠的痛敏<sup>[28]</sup>。牛车肾气丸能降低奥沙利铂所诱导的大鼠冷痛敏,相关机制可能和其降低大鼠 DRG 部位的 TRPM8 及 TRPA1 的基因表达相关<sup>[29]</sup>。

## 3 中药对 NP 膜受体的影响

某些膜受体如中枢皮质激素受体(GR),*N*-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR),嘌呤受体(P2X3),胰高血糖素受体 1(GLP-1R),CX3C 趋化因子受体 1(CX3CR1)等在 NP 的产生及维持中发挥了重要作用。研究表明姜黄素腹腔注射能缓解 CCI 大鼠的痛敏,其机制和抑制脊髓背角和 DRG 的 GR 及 NMDAR-NR1 的表达相关<sup>[30]</sup>。香附子、延胡索提取物对 NP 的镇痛作用和降低 NMDAR-NR1 的磷酸化相关<sup>[31]</sup>。Xu C S 等<sup>[32]</sup>发现葛根素对 CCI 大鼠痛敏有缓解效应,并能明显降低 CCI 大鼠 DRG 中 P2X3 蛋白和基因表达,高乌甲素对 NP 镇痛效应不仅和降低脊髓 P2X3 蛋白表达相关,亦能减弱 P2X3 受体介导的电流<sup>[33]</sup>。独一味中的山柽苷甲酯及 8-O-乙酰山柽苷甲酯缓解周围神经损伤及骨癌痛的痛敏机制和二者激动 GLP-1R 相关<sup>[34]</sup>。姜黄素通过减少脊髓 CX3CR1 的表达缓解 NP 痛敏<sup>[35]</sup>。

## 4 中药对 NP 神经炎症及胶质细胞活化的影响

### 4.1 中药对 NP 神经炎症的影响

神经炎症具有部位局限的特点,脊髓神经元与胶质细胞 crosstalk 介导的神经炎症是 NP 中枢敏化的重要事件。研究表明中药对 NP 神经炎症有良好的干预效应,如橙皮素能降低神经损伤部位 NO,脂质过氧化物酶和炎症因子的水平<sup>[36]</sup>。柚皮苷、己酮可可碱通过抑制脊髓胶质细胞活化、降低炎症因子发挥 NP 的治疗作用<sup>[37-38]</sup>。制附子、沉香醇、川芎嗪也能通过抑制脊髓的神经炎症而发挥镇痛作用<sup>[39-41]</sup>。丹参酮 II A 对 STZ 诱导的糖尿病大鼠的镇痛效应和神经元保护、增加降钙素基因相关肽的表达及抑制脊髓炎症相关<sup>[42-43]</sup>。血竭对的 NP 镇痛效应与抑制 COX-2 诱导的 P 物质释放及降低细胞内钙离子浓度相关<sup>[44]</sup>。

### 4.2 中药对 NP 胶质细胞活化的影响

脊髓胶质细胞是神经炎症的重要参与者,抑制胶质细胞活化是干预 NP 的主要途径之一。Ahn B S 等<sup>[45]</sup>发现 Gyejigachulbu 汤能缓解奥沙利铂诱导的痛觉过敏,并能降低脊髓星形胶质细胞的数量。异肝散及其主要成分苍术、消癥止痛贴、Bushi、白屈菜红碱、虎杖提取物等对 NP 的治疗作用也和降低星形胶质细胞和/或小胶质细胞活化相关<sup>[46-50]</sup>。

## 5 中药对 NP 相关信号通路及调控原件的影响

近年研究发现,MAPKs 等信号通路及其相关调控原件与疼痛调节密切相关,抑制相关信号通路也是抑制 NP 痛敏的重要途径。研究表明,氧化苦参碱腹腔注射能缓解 CCI 大鼠的痛敏,并能降低脊髓背角 NMDA 亚基 NR2B,*p*-ERK,*p*-

CREB 的表达,说明氧化苦参碱的镇痛作用和调节 NMDA NR2B-ERK/CREB 信号通路相关<sup>[51]</sup>。同时身痛逐瘀汤、雷公藤甲素、豆腐果苷、天麻素、 $\beta$ -榄香烯的抗痛敏机制亦与降低 pERK、p38 等的表达相关<sup>[52-56]</sup>。美丽决明提取物(-)-cassine 口服对 PSNL 小鼠痛敏的抑制作用与 TRPV1 及 TRPA1 相关,并能抑制 COX-2/NF- $\kappa$ B/MAPK 信号通路的活化<sup>[57]</sup>。氢溴酸高乌甲素缓解 CCI 大鼠的痛敏机制和降低脑及脊髓 NF- $\kappa$ B 的表达相关<sup>[58]</sup>,等。

## 6 中药干预 NP 的抗凋亡和抗氧化应激机制

免疫球蛋白重链结合蛋白(Bip)与蛋白的折叠/运输及内质网应激密切相关,研究发现姜黄素对 NP 大鼠痛敏有缓解作用,并能抑制脊髓背角和 DRG 中 Bip 的表达<sup>[59]</sup>。此外,苦味叶下珠的乙烷提取物、筋脉通、银杏叶提取物 EGb 761、菖蒲和夜香牛的提取物等<sup>[60-65]</sup>对 NP 痛敏有缓解作用,其机制和抑制过氧化物酶的活性、拮抗氧化应激及硝化应激、神经保护或钙离子通道的调控作用相关。

## 7 中药干预 NP 的抑制酶活性机制

抑制 NP 发病过程中某些关键酶的活性也可能成为 NP 治疗的靶点。研究表明,黄芩苷能缓解 NP 痛敏,并能增加吗啡的镇痛效应,其相制和抑制组蛋白去乙酰化酶 1 表达及抑制组蛋白 H3 乙酰化相关<sup>[66]</sup>。芍药总皂苷和甘草总黄酮口服均能缓解神经病理性疼痛大鼠的镇痛效应,其镇痛机制可能和降低 DRG 部位的组蛋白脱乙酰酶 Sirt1 表达相关<sup>[67]</sup>。L-THP 腹腔注射能明显降低 CCI 大鼠海马脂脂肪酸酰胺水解酶的表达水平而发挥镇痛作用<sup>[68]</sup>。

## 8 其他

Growth associated protein-43(GAP-43)对神经细胞外生长及突触发育形成和神经细胞再生有重要作用。Zhang X 等发现黄芪甲苷能增加有髓神经纤维的数量及直径,且能增加运动神经纤维的传导速度和动作电位的幅度<sup>[69]</sup>,其机制和调节 GAP-43 表达相关。脊髓谷氨酸转运体亚型 1(glial glutamate transporter1, GLT-1)的表达异常和 NP 密切相关,眼镜蛇镇痛素 najanalgesin 鞘内注射能缓解 NP 大鼠痛敏并增加脊髓 GLT-1 基因和蛋白表达<sup>[70]</sup>。而异肝散是通过激动 GLT-1 而发挥镇痛效应的<sup>[71]</sup>。3- $\alpha$ -羟基类固醇脱氢酶(3 $\alpha$ -HSOR)是四氢孕酮的重要合成酶和痛觉的调制密切相关,研究表明钩吻碱子能逆转 NP 大鼠的痛敏,相关机制和其降低 3 $\alpha$ -HSOR 在脊髓水平的表达相关<sup>[72]</sup>。

## 9 结语

综上,中药治疗 NP 有效,既能抑制 NP 的疼痛信号传导也能对 NP 发病过程中的神经炎症有抑制作用,同时对一些重要的膜受体及转运体蛋白有干预效应,而大多研究均未发现相关的不良反应,显示出中医药干预 NP 广泛的前景。另外中医药资源丰富,而辨证治疗的方式可能更符合机制导向性治疗及个体治疗的理念,所以 NP 的中药治疗可以多药物联合进行机制导向性个体干预。从目前国内外中医药研究来看,中医药干预 NP 的机制研究明显不足,或针对性靶点单一,或未针对 NP 发病过程中的重要机制进行深入探讨,

从而不能形成中医药干预 NP 的真正意义上的临床转化,所以中医药干预 NP 的机制研究值得进一步深入。在疗效的基础上,抓住 NP 发病过程中重要或关键的发病机制,揭示药物的作用靶点,评估其相关的副作用,能为中医药干预 NP 的研究提供方向和思路,同时也能为新药研发提供依据。

## [参考文献]

- [1] Thomas R T. Challenges with current treatment of neuropathic pain [J]. Eur J Pain (Supplements), 2010, 4: 161-165.
- [2] 神经病理性疼痛诊疗专家组. 神经病理性疼痛诊疗专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(12): 705-710.
- [3] 樊宇超, 刘慧, 杨邦祥. 机制导向性神经病理性疼痛治疗新进展[J]. 华西医学, 2015, 30(5): 971-975.
- [4] Ji R R, Xu Z Z, Gao Y J. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain [J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(7): 533-548.
- [5] Sudo R T, Neto M L, Monteiro C E, et al. Antinociceptive effects of hydroalcoholic extract from *Euterpe oleracea* Mart. (Acai) in a rodent model of acute and neuropathic pain [J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15: 208.
- [6] Paula-Freire L I, Andersen M L, Gama V S, et al. The oral administration of trans-caryophyllene attenuates acute and chronic pain in mice [J]. Phytomedicine, 2014, 21(3): 356-362.
- [7] Rauf K, Subhan F, Al-Othman A M, et al. Preclinical profile of bacopasides from bacopa monnieri (BM) As an emerging class of therapeutics for management of chronic pains [J]. Curr Med Chem, 2013, 20(8): 1028-1037.
- [8] Walker C I, Trevisan G, Rossato M F, et al. Antinociceptive effect of *Mirabilis jalapa* on acute and chronic pain models in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 149(3): 685-693.
- [9] Klauke A L, Racz I, Pradier B, et al. The cannabinoid CB2 receptor-selective phytocannabinoid beta-caryophyllene exerts analgesic effects in mouse models of inflammatory and neuropathic pain [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2014, 4(24): 608-620.
- [10] Shu H, Arita H, Hayashida M, et al. Anti-hypersensitivity effects of Shu-jing-huo-xue-tang, a Chinese herbal medicine, in CCI-neuropathic rats [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 131(2): 464-470.
- [11] Xu H, Arita H, Hayashida M, et al. Pain-relieving effects of processed Aconiti Tuber in CCI-neuropathic rats [J]. J Ethnopharmacol, 2006, 103(3): 392-397.

- [12] 徐红萌,姜慧卿. 附子对神经病理性疼痛大鼠的镇痛作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2005, 25(5): 381-384.
- [13] Ye Y, Li M, Chen X. Antinociceptive activity and pathway of the pallanalgisin isolated from venom of *Agkistrodon halys* (Pallas) [J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(8): 987-996.
- [14] 梁映霞,张志宇,赵树进. 鞘内注射眼镜蛇毒活性成分对大鼠神经病理性疼痛的镇痛作用[J]. 广东医学, 2012, 33(7): 909.
- [15] Guo Z, Man Y, Wang X, et al. Levotetrahydropalmatine attenuates oxaliplatin-induced mechanical hyperalgesia in mice [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 3905-3914.
- [16] Zhang Y, Wang C, Wang L, et al. A novel analgesic isolated from a traditional Chinese medicine [J]. *Curr Biol*, 2014, 24(2): 117-123.
- [17] Inoue E, Shimizu Y, Masui R, et al. Analgesic effects of toad cake and toad-cake-containing herbal drugs [J]. *J Pharmacopuncture*, 2014, 17(1): 74-79.
- [18] Wang Y, Cao S E, Tian J, et al. Auraptinol attenuates vincristine-induced mechanical hyperalgesia through serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 3377.
- [19] 尧新华,周朴,黄瑛,等. 鞘内七叶皂苷钠和可乐定治疗神经病理性疼痛[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(9): 1840-1842.
- [20] Hara K, Haranishi Y, Kataoka K, et al. Chlorogenic acid administered intrathecally alleviates mechanical and cold hyperalgesia in a rat neuropathic pain model [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 723: 459-464.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Hara K, Haranishi Y, Terada T, et al. Effects of intrathecal and intracerebroventricular administration of luteolin in a rat neuropathic pain model [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 125: 78-84.
- [24] Zhang Y J, Lu X W, Song N, et al. Chlorogenic acid alters the voltage-gated potassium channel currents of trigeminal ganglion neurons [J]. *Int J Oral Sci*, 2014, 6(4): 233-240.
- [25] Nguetefack T B, Dutra R C, Paszcuk A F, et al. Antinociceptive activities of the methanol extract of the bulbs of *Dioscorea bulbifera* L. var *sativa* in mice is dependent of NO-cGMP-ATP-sensitive-K<sup>+</sup> channel activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128(3): 567-574.
- [26] Ren W, Yuan L, Li J, et al. Ethanolic extract of *Aconiti Brachypodi Radix* attenuates nociceptive pain probably via inhibition of voltage-dependent Na<sup>+</sup> channel [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2012, 9(4): 574-583.
- [27] 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.
- [28] Chen L, Chen W, Qian X, et al. Liquiritigenin alleviates mechanical and cold hyperalgesia in a rat neuropathic pain model [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5676.
- [29] Kato Y, Tateai Y, Ohkubo M, et al. Gosha-jinki-gan reduced oxaliplatin-induced hypersensitivity to cold sensation and its effect would be related to suppression of the expression of TRPM8 and TRPA1 in rats [J]. *Anticancer Drugs*, 2014, 25(1): 39-43.
- [30] 余相地,柯齐斌,汤和清,等. 姜黄素对神经病理性疼痛大鼠脊髓背角和背根神经节 GR 和 NMDAR-NR-1 表达的影响 [J]. 重庆医学, 2011, 40(36): 3708-3710.
- [31] Choi J G, Kang S Y, Kim J M, et al. Antinociceptive effect of *Cyperus Rhizoma* and *Corydalis tuber* extracts on neuropathic pain in rats [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2012, 16(6): 387-392.
- [32] Xu C, Xu W, Xu H, et al. Role of puerarin in the signalling of neuropathic pain mediated by P2X(3) receptor of dorsal root ganglion neurons [J]. *Brain Res Bull*, 2012, 87(1): 37-43.
- [33] Ou S, Zhao Y D, Xiao Z, et al. Effect of lappaconitine on neuropathic pain mediated by P2X(3) receptor in rat dorsal root ganglion [J]. *Neurochem Int*, 2011, 58(5): 564-573.
- [34] Zhu B, Gong N, Fan H, et al. *Lamiophlomis rotata*, an orally available Tibetan Herbal painkiller, specifically reduces pain hypersensitivity states through the activation of spinal glucagon-like peptide-1 receptors [J]. *Anesthesiology*, 2014, 121(4): 835-851.
- [35] 郑晋伟,郑昌健,曹红,等. 姜黄素下调神经病理性疼痛大鼠脊髓背角和背根节 CX3CR1 的表达 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(18): 2552-2556.
- [36] Aswar M, Kute P, Mahajan S, et al. Protective effect of hesperetin in rat model of partial sciatic nerve ligation induced painful neuropathic pain: an evidence of anti-inflammatory and anti-oxidative activity [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 124: 101-107.
- [37] 王静,魏绪红,苏薇薇,等. 柚皮苷抑制腰5脊神经结

- 扎引起的神经病理性疼痛[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2010, 31(1): 55-57.
- [38] 刘健, 朱娟, 管忍, 等. 己酮可可碱能减轻神经病理性疼痛大鼠痛觉过敏的发展[J]. 医学研究生学报, 2009, 22(1): 24-27.
- [39] 王铁东, 刘皎, 曲雷鸣. 附子对神经病理性疼痛大鼠的影响[J]. 中华中医药学刊, 2010, 25(5): 1083-1087.
- [40] Batista P A, Werner M F, Oliveira E C, et al. The antinociceptive effect of (-)-linalool in models of chronic inflammatory and neuropathic hypersensitivity in mice[J]. J Pain, 2010, 11(11): 1222-1229.
- [41] Koushki D, Latifi S, Norouzi Javidan A, et al. Efficacy of some non-conventional herbal medications (sulforaphane, tanshinone II<sub>A</sub>, and tetramethylpyrazine) in inducing neuroprotection in comparison with interleukin-10 after spinal cord injury: A meta-analysis[J]. J Spinal Cord Med, 2015, 38(1): 13-22.
- [42] 潘雪莲, 周青山, 杜大萍. 丹参酮 II<sub>A</sub> 对糖尿病大鼠神经病理性疼痛的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2006, 26(8): 692-695.
- [43] 俞向梅, 林心君, 王志福. 丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠对糖尿病大鼠神经病理性疼痛的影响[J]. 福建中医药, 2014, 45(3): 59-61.
- [44] Li Y S, Wang J X, Jia M M, et al. Dragon's blood inhibits chronic inflammatory and neuropathic pain responses by blocking the synthesis and release of substance P in rats[J]. J Pharmacol Sci, 2012, 118(1): 43-54.
- [45] Ahn B S, Kim S K, Kim H N, et al. Gyejigachulbu-Tang relieves oxaliplatin-induced neuropathic cold and mechanical hypersensitivity in rats via the suppression of spinal glial activation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014; 436482.
- [46] Ebisawa S, Andoh T, Shimada Y, et al. Yokukansan improves mechanical allodynia through the regulation of interleukin-6 expression in the spinal cord in mice with neuropathic pain[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015; 870687.
- [47] Bao Y, Wang G, Gao Y, et al. Topical treatment with Xiaozheng Zhitong Paste alleviates bone cancer pain by inhibiting proteinase-activated receptor 2 signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2015, 34(3): 1449-1459.
- [48] Shibata K, Sugawara T, Fujishita K, et al. The astrocyte-targeted therapy by bushi for the neuropathic pain in mice[J]. PLoS One, 2011, 6(8): e23510.
- [49] 陈勇, 梁应平, 郭莲, 等. 白屈菜红碱预先给药对神经病理性疼痛大鼠疼痛行为和脊髓星形胶质细胞活化的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(1): 77-80.
- [50] 唐娟娟. 虎杖提取物对神经病理性疼痛模型大鼠的镇痛作用研究[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(7): 1-3.
- [51] Wang H, Li Y, Dun L, et al. Antinociceptive effects of oxymatrine from *Sophora flavescens*, through regulation of NR2B-containing NMDA receptor-ERK/CREB signaling in a mice model of neuropathic pain[J]. Phytomedicine, 2013, 20(11): 1039-1045.
- [52] 王志福, 俞向梅, 龚德贵, 等. 身痛逐瘀汤对大鼠神经病理性疼痛及脊髓 p38MAPK 蛋白表达的影响[J]. 江西中医药大学学报, 2015, 27(2): 87-90.
- [53] Wang W, Mei X P, Chen L, et al. Triptolide prevents and attenuates neuropathic pain via inhibiting central immune response[J]. Pain Physician, 2012, 15(6): 995-1006.
- [54] 谢建琴, 马永丰, 石翊飒, 等. 豆腐果苷对慢性神经病理性疼痛大鼠热痛觉过敏及脊髓背角 p-CREB 表达的影响[J]. 中国疼痛医学杂志, 2009, 15(2): 100-105.
- [55] 徐敏, 刘勇军, 闵闽, 等. 天麻素对神经病理性疼痛大鼠的镇痛作用及其机制研究[J]. 临床医学工程, 2014, 21(7): 837-839.
- [56] 张伟骏, 陈眉, 张丽娟, 等.  $\beta$ -榄香烯对神经病理性疼痛模型大鼠神经功能及 ERK, CREB, BDNF 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2013, 22(12): 2001-2002, 2011.
- [57] Da Silva K A, Manjavachi M N, Paszcuk A F, et al. Plant derived alkaloid (-)-cassine induces anti-inflammatory and anti-hyperalgesics effects in both acute and chronic inflammatory and neuropathic pain models[J]. Neuropharmacology, 2012, 62(2): 967-977.
- [58] 周秋雯, 徐建国, 谢蔚影. 氢溴酸高乌甲素对神经病理性疼痛大鼠的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2006, 22(11): 847-849.
- [59] 吴艳, 俞陈陈, 曹红, 等. 内质网应激蛋白 BiP 在姜黄素抗 2 型糖尿病神经病理性疼痛大鼠的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(10): 1796-1801.
- [60] Kassuya C A, Silvestre A A, Rehder V L, et al. Anti-allodynic and anti-oedematogenic properties of the extract and lignans from *Phyllanthus amarus* in models of persistent inflammatory and neuropathic pain[J]. Eur J Pharmacol, 2003, 478(2/3): 145-153.
- [61] Yin D H, Liang X C, Zhao L. Jinmaitong decreases sciatic nerve DNA oxidative damage and apoptosis in a streptozotocin-induced diabetic rat model[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(2): 778-786.

- [62] Taliyan R, Sharma P L. Protective effect and potential mechanism of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 on STZ-induced neuropathic pain in rats [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(12): 1823-1842.
- [63] Muthuraman A, Singh N. Nirmal attenuating effect of hydroalcoholic extract of *Acorus calamus* in vincristine-induced painful neuropathy in rats [J]. *J Nat Med*, 2011, 65(3/4): 480-487.
- [64] Muthuraman A, Singh N. Nirmal attenuating effect of acorus calamus extract in chronic constriction injury induced neuropathic pain in rats; an evidence of anti-oxidative, anti-inflammatory, neuroprotective and calcium inhibitory effects [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2011, 11: 24.
- [65] Thiagarajan V R, Shanmugam P, Krishnan U M, et al. Ameliorative potential of *Vernonia cinerea* on chronic constriction injury of sciatic nerve induced neuropathic pain in rats [J]. *An Acad Bras Cienc*, 2014, 86(3): 1435-1450.
- [66] Cheng C H, Lee K C, Chien C C, et al. Baicalin ameliorates neuropathic pain by suppressing HDAC1 expression in the spinal cord of spinal nerve ligation rats [J]. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113(8): 513-520.
- [67] Zhang J, Lv C, Wang H N, et al. Synergistic interaction between total glucosides and total flavonoids on chronic constriction induced neuropathic pain in rats [J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(4): 455-462.
- [68] 王殊秀,冷玉芳,高向梅,等. 延胡索乙素对大鼠慢性神经病理性疼痛的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(7): 705-707.
- [69] Zhang X, Chen J. The mechanism of astragaloside IV promoting sciatic nerve regeneration [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(24): 2256-2265.
- [70] 林勤剑,江伟健,梁映霞,等. 眼镜蛇镇痛素 najanalgesin 对大鼠神经病理性疼痛脊髓 GLT-1 的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(7): 903-907.
- [71] Suzuki Y, Mitsuhata H, Yuzurihara M, et al. Antiallodynic effect of herbal medicine yokukansan on peripheral neuropathy in rats with chronic constriction injury [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012: 953459.
- [72] Qiu H Q, Xu Y, Jin G L, et al. Koumine enhances spinal cord 3 alpha-hydroxysteroid oxidoreductase expression and activity in a rat model of neuropathic pain [J]. *Mol Pain*, 2015, 11: 46.

[责任编辑 周冰冰]

## 课题组介绍

中药“十八反”是传统的中药配伍禁忌,“相反配伍将致毒性增强或产生剧烈毒性”相沿成为“十八反”的主要涵义。然而,古人对于相反涵义还存在着另外一种认识,即“相反药物配伍药效抵消”的见解。我们在前期的动物实验研究中发现:部分十八反组对具有干扰、改变、降低或消除(妨害)反药配伍组合内药物的某些药效。究竟妨害治疗是否具有普遍性和科学性?如何妨害?为什么妨害?在 973 计划中药用药安全专项“基于‘十八反’的中药配伍禁忌理论基础研究(2011CB505300)”子课题“基于妨害治疗的中药‘十八反’配伍基础研究(2011CB505305)”的资助下,我们根据十八反相关药味的主要功效和临床作用,分别在不同配比、不同病理生理条件下观察和比较“攻乌头,叛藜芦及战甘草”反药配伍组合的药效作用,评估其是否存在干扰、降低或消除药效的妨害治疗作用并探索影响条件、生物学机制及物质基础等。相关研究结果阐述了“两药配伍使用时即使不发生毒性增强现象也不等于安全有效,妨害治疗的药物也不适宜相互配合使用”的学术观点,为“十八反”配伍禁忌新涵义的诠释提供了科学依据,也进一步丰富和完善了中药配伍禁忌理论。