

## 基于炎症信号通路的生物碱治疗神经病理性疼痛的研究进展

敖胜福, 种朋贵\*

贵州中医药大学第二附属医院 麻醉疼痛科, 贵州 贵阳 550001

**摘要:** 神经病理性疼痛是由神经系统原发性损害和功能障碍所激发或引起的疼痛, 炎症作为神经病理性疼痛发展的重要病机之一, 是生物体对组织损伤做出的一种正常生理反应。炎症介导的神经病理性疼痛发展机制与外周神经敏化、中枢神经敏化息息相关, 包括神经炎症反应、氧化应激反应、离子通道改变、胶质细胞的活化。常见的中药成分马钱子碱、小檗碱、去氢紫堇茎碱、川芎嗪、氧化苦参碱、青藤碱均可缓解神经病理性疼痛。生物碱可通过多条途径影响神经病理性疼痛, 其发挥的抗炎作用影响着外周神经敏化和中枢神经敏化, 是治疗神经病理性疼痛的重要机制之一。因此生物碱介导的炎症反应具有良好的抗神经元损伤作用, 对神经病理性疼痛产生一定的治疗作用。总结了炎症参与神经病理性疼痛和生物碱抗炎镇痛的作用机制, 拟从分子层面阐释生物碱发挥抗神经病理性疼痛的作用机制。

**关键词:** 生物碱; 神经病理性疼痛; 炎症; 马钱子碱; 小檗碱; 抗炎作用

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)05 - 1162 - 07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.05.043

## Research progress on alkaloids in treatment of neuropathic pain based on inflammatory signaling pathway

AO Sheng-fu, ZHONG Peng-gui

Department of Anesthesiology and Pain, The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China

**Abstract:** Neuropathic pain is motivated and caused by primary damage and dysfunction of the nervous system. As one of the important pathogenesis of neuropathic pain, inflammation is a normal physiological response of organisms to tissue damage. The mechanism of inflammation-mediated neuropathic pain development is closely related to peripheral nerve sensitization and central nerve sensitization, including neuroinflammation, oxidative stress, changes in ion channels, and activation of glial cells. The common traditional Chinese medicine active components, such as strychnine, berberine, dehydrovioletine, ligustrazine, oxymatrine, and sinomenine can relieve neuropathic pain. Alkaloids can affect neuropathic pain through multiple pathways, and their anti-inflammatory effects affect peripheral nerve sensitization and central nerve sensitization, and it is one of the important mechanisms for the treatment of neuropathic pain. Therefore, alkaloid-mediated inflammatory response has good anti-neuron damage and has a certain therapeutic effect on neuropathic pain. This paper summarizes the mechanism of inflammation involved in neuropathic pain and alkaloids anti-inflammatory and analgesic, and intends to elucidate the mechanism of alkaloids exerting anti-neuropathic pain at the molecular level.

**Key words:** alkaloid; neuropathic pain; inflammation; brucine; berberine; anti-inflammation

神经病理性疼痛是由神经系统原发性损害和功能障碍所激发或引起的疼痛, 是一种常见的疾病, 每年参与神经病理性疼痛相关治疗的研究很多, 用于治疗神经病理性疼痛的药物也不少, 但尚无特效药。市场上常见的用于治疗神经病理性疼痛

的药物包括钙通道调节剂、抗抑郁药、局部利多卡因、阿片类镇痛药或曲马多等, 但均具有一定的不良反应, 且不能完全治愈。神经病理性疼痛的发病率很高, 在普通人群中占 7%, 带给患者的不仅仅是身体上的危害, 还包括心理上的沉重打击, 严重降

收稿日期: 2021-12-29

基金项目: 贵州中医药大学第二附属医院内科研项目 (GZEYK[2020]13 号)

作者简介: 敖胜福 (1987—), 男, 贵州修文人, 住院医师, 从事临床麻醉和慢性疼痛研究。E-mail: 369546013@qq.com

\*通信作者: 种朋贵, 副主任医师, 副教授, 硕士, 从事临床心血管麻醉及慢性疼痛研究。E-mail: 360122351@qq.com

低生活幸福度。神经病理性疼痛发病机制不完全清楚,目前主要将其发病原因归纳为外周神经敏化、中枢神经敏化、病毒感染、药物引发等<sup>[1]</sup>,但现在普遍认为外周神经敏化和中枢神经敏化是神经病理性疼痛发生的主要参与者。外周神经敏化是指初级伤害感受性神经元,尤其是其外周末梢发生的超敏化。单纯外周神经敏化并不能导致神经病理性疼痛的发生,研究认为中枢神经敏化在神经病理性疼痛中发挥着更为重要的作用<sup>[2]</sup>。中枢神经敏化是指脊髓、脊髓上(如丘脑、脑干、大脑皮层)疼痛传递反应的放大,是外周神经敏化的深入发展所致。炎症作为神经病理性疼痛发展的重要病机之一,是生物体对组织损伤做出的一种正常生理反应,与神经病理性疼痛息息相关,其中外周神经敏化与神经元损伤有最直接的关系<sup>[3]</sup>,神经元损伤产生的复杂炎性环境促使中枢神经敏化的发生。

生物碱是自然界中存在的一类显碱性的含氮有机化合物,具有众多药理活作用,主要包括抗炎镇痛、抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗心血管作用<sup>[4]</sup>,许多常用的中药材中都含有生物碱,其中包括马钱子、黄连、延胡索、川芎、乌头等。生物碱的抗炎镇痛活性被广泛研究,并且效果良好,不同中药材中的生物碱的抗炎镇痛机制也不同,由于神经病理性疼痛的发展机制也非常复杂,使得生物碱相关功效的系统性研究产生了阻碍。目前,将生物碱用于抗炎镇痛的研究虽然很多,但相关机制研究方面并不够深入,因此本文总结了炎症参与神经病理性疼痛和生物碱抗炎镇痛的机制,将两者进行整合,拟从分子层面阐释生物碱发挥抗神经病理性疼痛的作用机制,并进行系统性的串联,以此形成稍微完整的机制体系,以便为生物碱治疗神经病理性疼痛的进一步探索提供依据。

## 1 炎症参与的神经病理性疼痛发展机制

炎症介导的神经病理性疼痛发展机制与外周神经敏化、中枢神经敏化息息相关。其中外周神经敏化包括神经炎症反应、氧化应激反应、离子通道改变<sup>[5]</sup>。而中枢神经敏化与中枢神经系统的异常兴奋有关,包括痛觉传导的兴奋性增强和抑制性减弱、胶质细胞的活化<sup>[6]</sup>。

### 1.1 神经炎症反应、氧化应激反应

当炎症反应长期存在时,受损的神经元产生大量的过氧化物质(活性氧自由基、活性氮自由基),发生氧化应激,使机体释放出更多的炎性因子,如

白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等<sup>[7]</sup>,并通过激活核转录因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3 (caspase-3)、蛋白激酶 C (PKC)、丝裂原活化的细胞外信号调节激酶/细胞外信号调节激酶 (MEK/ERK) 途径损害神经系统<sup>[8]</sup>,从而加剧外周神经敏化,外周神经敏化导致的细胞外周末梢受刺激后释放出 H<sup>+</sup>、脂质代谢物、核苷酸、神经生长因子等物质,并与相应受体或离子通道作用,激活多条信号通路,增加神经元的敏感性和兴奋性<sup>[9]</sup>,参与到神经病理性疼痛的发展,其中与炎症相关的信号通路就有丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、NF- $\kappa$ B 信号通路等<sup>[10]</sup>。神经病理性疼痛的炎性反应往往通过服用非甾体类药物缓解,如塞来昔布可有效调节 NO、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 水平,阻止神经病理性疼痛的炎症反应<sup>[11]</sup>。

### 1.2 离子通道改变

脊髓背根神经节和末梢神经节的离子通道表达增多,会促使受损的神经纤维自发放电,参与外周神经敏化的形成,研究较多的有钠离子通道,其中电压门控型钠离子通道主要存在于神经元,在心肌细胞、骨骼肌和一些不可兴奋的特殊细胞中高表达<sup>[12]</sup>,常见的止痛药物卡马西平便是通过阻断钠离子通道、稳定神经细胞膜从而缓解神经疼痛<sup>[13]</sup>。钙离子通道也是外周神经敏化的重要因素<sup>[14]</sup>。神经元功能的完整离不开离子通道的介导。当离子通道改变时,神经元的功能受到损伤,释放的炎症因子又会反向导致疼痛相关的离子通道改变,形成恶性循环。现代研究认为,炎症产生的炎性介质前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)、5-羟色胺 (5-HT)、腺苷等可提高 TTX-R 型离子通道的敏感性,这是炎症影响神经病理性疼痛产生的主要途径之一。有研究发现,炎性疼痛模型小鼠病理组织中,钠离子通道表达阳性的神经元磷酸化 ERK1/2 表达也增加<sup>[15]</sup>。另有研究显示 IL-6 是介导钙离子通道的主要因子,主要表现为通过 Janus 激酶 (JAKs) -信号转导和转录活化因子 3 (STAT3) -钙调神经磷酸酶 (CaN) 的信号途径抑制 NR2B 和 NR2C 蛋白的活性表达,并抑制谷氨酸或 N-甲基-D-天门冬氨酸 (NMDA) 诱发的细胞内钙超载<sup>[16]</sup>;IL-6 还可通过 trans-signaling 通路调节 Cav3.2 T 型钙离子通道的表达和功能,从而敏化神经元,介导神经病理性疼痛的发生<sup>[17]</sup>。高水平的 IL-6 还可以抑制电压门控钠离子通道电流大小<sup>[18]</sup>,提示 IL-6

或为钠/钙离子通道调控的重要因子。另一个重要相关的炎症因子 TNF- $\alpha$  也被证实参与钠离子通道的调控中扮演着重要角色,有报道称,TNF- $\alpha$  可通过 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路可增强神经元电压门控钠电流<sup>[19]</sup>。

### 1.3 胶质细胞的活化

神经胶质细胞广泛分布于中枢神经系统内,除了神经元以外的另一重要细胞,主要包括星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞等,小胶质细胞是一种吞噬和免疫活性的细胞,具有机体防御作用<sup>[20]</sup>;激活状态的小胶质细胞具有吞噬功能。神经胶质细胞涉及的神经病理性疼痛发展主要属于中枢神经敏化范畴。当发生外周炎症时,产生的炎症因子通过各种途径进入脑组织后,激活神经胶质细胞,进而产生免疫反应<sup>[21]</sup>。小胶质细胞的功能也受炎症的影响,有报道称,Toll 样受体 4 (TLR4) 是小胶质细胞表面的主要受体,通过激活髓样分化因子 88 (MyD88) 和 Toll/IL-1 受体结构域接头分子 (TRIF) 两条通路,进而作用于 NF- $\kappa$ B 通路产生大量炎症因子<sup>[22]</sup>,介导炎症反应。另外,小胶质细胞上有多种电压门控型钠离子通道,这些钠离子通道可参与小胶质细胞的激活、吞噬、分泌等功能<sup>[23-24]</sup>。抗生素米诺环素便可通过抑制小胶质细胞的激活,介导炎症的发生,参与神经病理性疼痛的治疗<sup>[25]</sup>。除此之外,星形胶质细胞同样参与炎症在神经病理性疼痛的进展过程,在激活状态下的星形胶质细胞也会释放大量神经活性物质 (ROS、NO、ATP) 和炎症因子 (IL-6、TNF- $\alpha$ ),这些物质作用于脊髓突触后的背角痛觉传递神经元,从而增强其敏感性和反应性,激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 信号通路<sup>[26]</sup>。

## 2 生物碱治疗神经病理性疼痛及其作用机制

很多传统的中药中均含有生物碱类成分,生物碱抗神经病理性疼痛的研究也是近几年的热点,但在中国古代便有将乌头作为止痛药使用的传统,现在研究发现这与乌头中的生物碱有关,因此,生物碱或可打开神经病理性疼痛治疗的新窗口。为了解生物碱对神经病理性疼痛患者治疗的研究进展,综合大量文献发现,发现多种含生物碱的中药具有缓解神经病理性疼痛的作用,这与其抗炎作用有关,而这种抗炎作用贯穿神经病理性疼痛的主要发病机制,并从多个方面参与外周神经敏化和中枢神经敏化。常见的中药成分马钱子碱、小檗碱、去氢紫

堇碱、川芎嗪、氧化苦参碱、青藤碱均可缓解神经病理性疼痛,涉及多种作用机制。

### 2.1 马钱子碱

马钱子碱是从马兜铃科植物马钱子的干燥种子中提取出来的一种生物碱。中医临床上常用马钱子治疗风湿、肿胀和癌症等导致的疼痛<sup>[27]</sup>,其活性成分马钱子碱在临床上具有缓解炎性疼痛的作用。Yu 等<sup>[28]</sup>研究表明,马钱子碱对神经病理性疼痛的治疗作用可直接归因于其对电压门控 Na<sup>+</sup>通道兴奋性的抑制作用。Mossa 等<sup>[29]</sup>报道马钱子碱对炎性疼痛的抑制作用与前列腺素的合成受到抑制密切相关,并认为马钱子碱的镇痛抗炎作用机制可能与抑制 PGE<sub>2</sub> 的合成有关。大鼠静脉注射马钱子总碱,经血液循环分布于各组织中,其主要成分可穿透血脑屏障,到达脑和脊髓,对中枢产生作用。有研究报道称<sup>[30]</sup>,马钱子总生物碱可以降低滑膜组织匀浆上清液 IL-1、TNF- $\alpha$ 、PGE<sub>2</sub>、IL-6 水平和提高 VEGF 水平<sup>[31]</sup>,并且可激活促凋亡基因 Bax 的表达,抑制抗凋亡基因 Bcl-2 的表达,还可通过 JNK 信号通路磷酸化 c-Jun 诱导细胞凋亡,推测马钱子碱或可通过凋亡信号通路进入脑和脊髓,抑制中枢炎症因子的产生,并清理损伤的神经元细胞,抑制炎症过度发生,缓解疼痛<sup>[32]</sup>。

### 2.2 小檗碱

小檗碱是从黄连中分离出来的一种季铵生物碱,具有抗炎、免疫调节、抗心律失常、镇痛、抗癌等作用<sup>[33]</sup>。小檗碱可以剂量相关性干预部分坐骨神经结扎小鼠,显著增加小鼠的机械和热痛阈值,其作用机制可能与下调部分坐骨神经结扎小鼠脊髓背根神经节 (DRG) 神经元细胞中瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1) 有关<sup>[34]</sup>。在 1 项小檗碱缓解小鼠糖尿病炎性疼痛的实验中发现,小檗碱可降低血清中 TNF- $\alpha$  和脊髓中 PKC $\epsilon$ 、TRPV1 水平,其作用机制与阻断 PKC 通路从而抑制 TRPV1 激活有关<sup>[35]</sup>。此外,Liu 等<sup>[36]</sup>研究还表明,小檗碱能通过抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的活化、抑制促炎细胞因子和炎症蛋白 (COX-2、iNOS) 的表达,从而抑制神经元损伤导致的炎性反应和引发的氧化应激,发挥显著的镇痛作用。有研究发现,小檗碱还可抑制 L 型、T 型钙通道,这或与抑制 TRPV1 受体有关<sup>[37]</sup>,因为 TRPV1 受体上含有大量的钙离子通道。研究提示小檗碱发挥抗神经病理性疼痛的作用似乎更与 TRPV1 受体的表达有关。

### 2.3 去氢紫堇鳞茎碱

传统中药延胡索具有活血、行气、止痛的功效，临床上多用于各种痛证的治疗<sup>[38]</sup>。去氢紫堇鳞茎碱是从延胡索中提取的一种生物碱，对脊髓损伤模型大鼠具有镇痛作用。Wang 等<sup>[39]</sup>研究表明去氢紫堇鳞茎碱的镇痛作用与抑制体 P2X4 受体相关。有报道称，去氢紫堇鳞茎碱可有效缓解完全弗氏佐剂诱导的慢性炎性痛小鼠的痛觉过敏，其机制可能与抑制脊髓促炎性细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 的表达和增加抗炎细胞因子白细胞介素-10(IL-10)的表达有关<sup>[40]</sup>。现代研究认为，P2X4 受体在神经病理性疼痛中的发生机制中起着重要的作用，且 P2X4 受体在脊髓小胶质细胞中大量表达，因此推测去氢紫堇鳞茎碱镇痛的作用或与抑制小胶质细胞的激活有关。

### 2.4 川芎嗪

川芎是中医临床上用于治疗慢性疼痛的一味中药，川芎嗪被认为是川芎中具有强大镇痛潜力的活性成分<sup>[41]</sup>。现代药理研究表明，川芎嗪可有效缓解神经病理性疼痛，可有效抑制神经坐骨神经慢性压迫模型诱导的大鼠痛觉超敏，其具体机制可能与抑制脊髓星形胶质细胞的激活和抑制神经炎症有关<sup>[42]</sup>，在 1 项体外培养的胶质细胞的实验中，川芎嗪可抑制脂多糖或干扰素  $\gamma$  诱导的炎症，抑制 PGE<sub>2</sub> 产生，从而起到免疫调节作用<sup>[43]</sup>，川芎嗪可抑制脊髓 JNK 磷酸化，并调节 ERK1/2 信号通路，阻止 IL-1 $\beta$ 、PKC 的表达<sup>[44-45]</sup>。川芎嗪还可通过调节凋亡相关因子 (caspase-3、Bcl-2) 致脊髓背角中受损的神经元凋亡<sup>[46-47]</sup>，并呈浓度相关性抑制 DRG 神经元细胞上电压门控钙通道电流，对非 L 型电压门控钙通道电流产生抑制作用，从而改善大鼠神经病理痛，这种调节离子通道的作用可能与川芎嗪调节 P2X 受体有关<sup>[48-49]</sup>。

### 2.5 氧化苦参碱

氧化苦参碱是从苦参或广豆根中分离出来的生物碱，具有抗菌、抗炎、利尿和免疫调节等多种药理作用<sup>[50]</sup>。吕晓强等<sup>[51]</sup>研究表明，氧化苦参碱对部分坐骨神经结扎诱导的神经病理性疼痛小鼠有显著的镇痛效果，其具体机制可能是氧化苦参碱作用大脑组织和 DRG 神经元细胞上的 Ca<sup>2+</sup>通道、抑制 Ca<sup>2+</sup>内流有关。此外，氧化苦参碱还可以通过减轻氧化应激所造成损伤来改善慢性压迫损伤导致的小鼠神经病理性疼痛<sup>[52]</sup>，并缓解神经性疼痛小鼠

坐骨神经中的 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达，从而修复神经功能<sup>[53]</sup>。

### 2.6 青藤碱

青风藤的藤根已被证实可用来治疗类风湿性关节炎和神经痛，青藤碱是从青风藤藤根中提取出来的生物碱<sup>[54]</sup>。在 1 项青藤碱治疗炎症性疼痛小鼠的研究中发现，青藤碱可显著降低小鼠体内 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平，抑制大鼠体内 COX-2 和 PGE<sub>2</sub> 的表达，最终阻断 p38MAPK NF- $\kappa$ B 通路，抑制炎症介质，从而改善小鼠的炎性疼痛<sup>[55]</sup>。另 1 项研究也表示，青藤碱可显著阻断福尔马林诱导的脊髓细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK1/2) 激活<sup>[56]</sup>。也有研究表明，青藤碱可通过抑制脊髓背角 P2XR mRNA、COX-2 mRNA 的表达缓解大鼠神经病理性疼<sup>[57]</sup>。

### 3 生物碱对抗炎症介导的神经病理性疼痛的机制

当神经系统损害时，会产生 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子和 PGE<sub>2</sub>、5-HT、腺苷等炎性介质。生物碱抗炎作用主要通过抑制炎症因子的表达，尤其是与炎性痛相关的 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$ ，还可通过凋亡途径清除受损神经元，从而抑制氧化应激的发生。神经损伤后，脊髓和脑干中的胶质细胞被激活，使 PGE<sub>2</sub> 和 COX-2 表达增多，该过程与 P38/JNK/ERK 途径相关<sup>[58]</sup>。激活的胶质细胞可作用于 NF- $\kappa$ B 信号通路产生炎症因子，生物碱通过抑制炎症因子 (IL-1、IL-6、TNF $\alpha$ ) 的表达抑制胶质细胞的活化，并抑制胶质细胞上离子通道的表达和相关离子外流情况。生物碱还可抑制钠离子/钙离子通道的表达，主要包含两种方式，一种是通过 P2X4 受体途径减少胶质细胞的激活，从而抑制胶质细胞上离子通道的表达；另一种是调节 DRG 神经元上的离子通道<sup>[59]</sup>，但这种途径尚不清楚。TRPV1 在炎症引起的痛觉过敏中起着重要作用，炎症发生时，炎症因子与神经元上各自的受体结合，通过某些胞内信号通路作用于 TRPV1，引起中枢或外周神经敏化，表现为痛觉过敏<sup>[60]</sup>，生物碱可通过 PKC 通路抑制脊髓 TRPV1 的表达，而 TRPV1 的表达又与胶质细胞的激活及其释放 IL-1 $\beta$  有关。生物碱涉及的炎症介导神经病理性疼痛的机制见图 1。

### 4 结语

含有生物碱成分的中药很多，这些生物碱在抗炎镇痛方面被广泛研究。神经病理性疼痛的发病机制复杂，各种发病机制又相互影响。由于自然界中存在许多生物碱类成分，其功效尚未得到完全的研

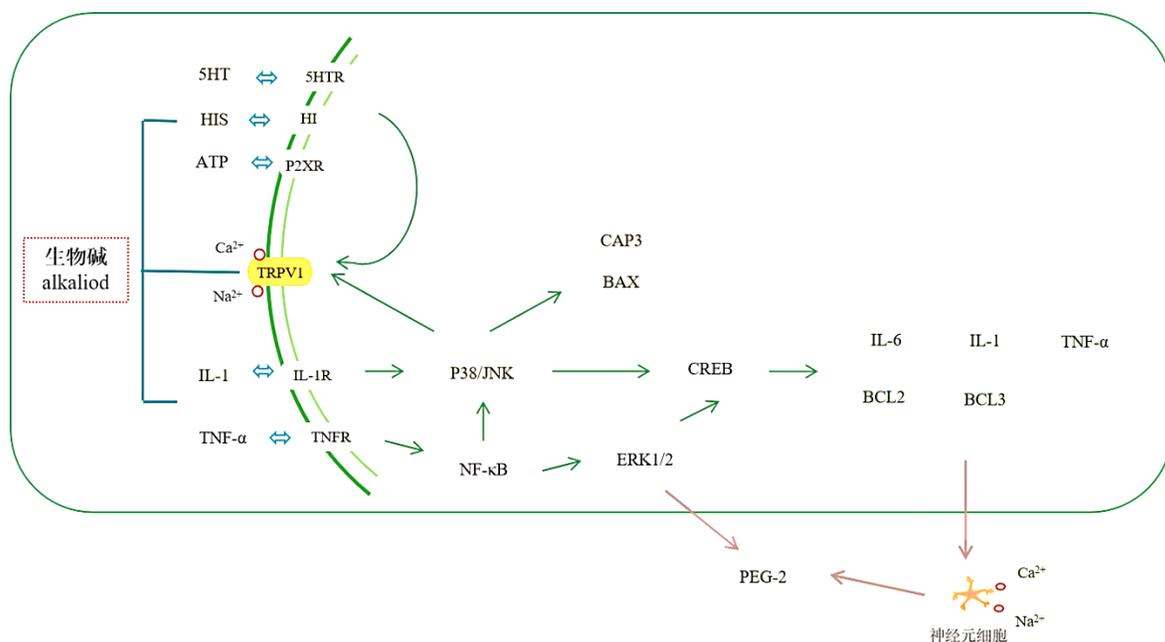


图 1 生物碱对抗炎症介导的神经病理性疼痛的机制

Fig. 1 Mechanism of inflammation mediated neuropathic pain involved in alkaloids

究，因此，本文列举部分生物碱成分通过抗炎治疗神经性疼痛的作用机制可为生物碱成分对神经病理性疼痛的有效治疗提供佐证。从多篇文献的研究发现，生物碱可通过多条途径影响神经病理性疼痛，但笔者认为，其发挥的抗炎作用影响着外周神经敏化和中枢神经敏化，是治疗神经病理性疼痛的重要机制之一。生物碱介导炎症所致神经病理性疼痛的途径主要包括：通过炎症途径改善氧化应激创造的神经元毒性环境；参与离子通道的调节，阻止钙离子、钠离子内流，与之相关的胶质细胞活化和活化后的促炎反应，还有 TRPV1 参与的一系列炎症反应，最终发挥出缓解痛觉敏感的作用，其中涉及的信号通路主要包括 JNK 信号通路和 NF-κB 信号通路。

综上所述，生物碱介导的炎症反应具有良好的抗神经元损伤作用，对神经病理性疼痛产生一定的治疗作用，这或可成为研究炎症引发神经病理性疼痛的新研究方向。神经病理性疼痛所涉及的机制方面非常复杂，导致生物碱治疗的研究不够深入，很多相关机制的研究尚未明了，因此仍需要进一步的研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

[1] 许鹏, 陈传俊. 原发性三叉神经痛与单纯疱疹病毒感染的相关性研究进展 [J]. 国际口腔医学杂志, 2016,

43(2): 220-222.  
 [2] Carlton S M, Du J, Tan H Y, *et al.* Peripheral and central sensitization in remote spinal cord regions contribute to central neuropathic pain after spinal cord injury [J]. *Pain*, 2009, 147(1-3): 265-276.  
 [3] Kumar V, Sharma A. Neutrophils: Cinderella of innate immune system [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(11): 1325-1334.  
 [4] 柏云娇, 于淼, 赵思伟, 等. 生物碱的药理作用及机制研究 [J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2013, 29(1): 8-11.  
 [5] Rachele B, Lezanne O. Getting to NO Alzheimer's disease: Neuroprotection versus neurotoxicity mediated by nitric oxide [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 3806157.  
 [6] Arendt-Nielsen L. Central sensitization in humans: Assessment and pharmacology [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2015, 227: 79.  
 [7] Klein K U, Johannes A, Brückner M, *et al.* Systemic PaO<sub>2</sub> oscillations cause mild brain injury in a pig model [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(5): 253-263.  
 [8] Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: Possible mechanisms and future treatment possibilities [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73(3): 348-362.  
 [9] Teixeira C, Landucci E, Antunes E, *et al.* Inflammatory effects of snake venom myotoxic phospholipases A<sub>2</sub> [J]. *Toxicon*, 2003, 42(8): 947-962.  
 [10] Mukai J, Hachiya T, Shoji-Hoshino S, *et al.* NADE, a

- p75NTR-associated cell death executor, is involved in signal transduction mediated by the common neurotrophin receptor p75NTR [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(23): 17566-17570.
- [11] Pontes-Quero G M, Benito-Garzón L, Pérez-Cano J, *et al.* Modulation of inflammatory mediators by polymeric nanoparticles loaded with anti-inflammatory drugs [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(2): 290.
- [12] Eleonora S G, Gollob M H, Dawood D. Voltage-gated sodium channels: Biophysics, pharmacology, and related channelopathies [J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3:124.
- [13] Dick I E, Brochu R M, Purohit Y, *et al.* Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants [J]. *J Pain*, 2007, 8(4): 315-324.
- [14] Ko M, Naughton N N, Traynor J R, *et al.* Orphanin FQ inhibits capsaicin-induced thermal nociception in monkeys by activation of peripheral ORL1 receptors [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 135(4): 943-950.
- [15] 毕瑞芸, 寇晓星, 孟震, 等. 三叉神经节钠离子通道 1.7 参与调控大鼠颞下颌关节炎性痛 [A] // 第九次全国颞下颌关节病学及殆学研讨会论文汇编 [C]. 杭州: 中华口腔医学会颞下颌关节病学及殆学专业委员会, 2012: 79-80.
- [16] 马颂华. IL-6 神经保护作用的钙离子通道机制及信号转导途径 [D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [17] 刘风雨. IL-6 上调 CaV3.2T 型钙离子通道参与神经病理性疼痛的机制研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(4): 250.
- [18] Li X, Chen W, Sheng J, *et al.* Interleukin-6 inhibits voltage-gated sodium channel activity of cultured rat spinal cord neurons [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2014, 26(3): 170-177.
- [19] 陈伟强. TNF- $\alpha$  调控小鼠皮层神经元电压门控钠通道的实验研究 [D]. 汕头: 汕头大学, 2014.
- [20] Dave M, Gordon M N, Tan J, *et al.* Dynamic complexity of the microglial activation response in transgenic models of amyloid deposition: Implications for Alzheimer therapeutics [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, 64(9): 743-53.
- [21] Bastos E M S, da Silva A B, Coelho P L C, *et al.* Anti-inflammatory activity of *Jatropha curcas* L. in brain glial cells primary cultures [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113201.
- [22] 宿明艳, 钱燕宁. Toll 样受体 4 在小胶质细胞炎症反应中的作用与认知功能的关系 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2013, 34(9): 840-842.
- [23] Eder C. Ion channels in microglia (brain macrophages) [J]. *Am J Physiol*, 1998, 275(1): 327-342.
- [24] Black J A, Waxman S G. Sodium channels and microglial function [J]. *Exp Neurol*, 2012, 234(2): 302-315.
- [25] Dong A S, Kim T U, Min C C. Minocycline for controlling neuropathic pain: A systematic narrative review of studies in humans [J]. *J Pain Res*, 2021, 14: 139-145.
- [26] Hsiao H Y, Mak O T, Yang C S, *et al.* TNF-alpha/IFN-gamma-induced iNOS expression increased by prostaglandin E2 in rat primary astrocytes via EP2- evoked cAMP/PKA and intracellular calcium signaling [J]. *Glia*, 2010, 55(2): 214-223.
- [27] Lu L, Huang R, Wu Y, *et al.* Brucine: A review of phytochemistry, pharmacology, and toxicology [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 377.
- [28] Yu G, Qian L, Yu J, *et al.* Brucine alleviates neuropathic pain in mice via reducing the current of the sodium channel [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 233: 56-63.
- [29] Mossa J S, Rafatullah S, Galal A M, *et al.* Pharmacological studies of *Rhus Retinorrhaea* [J]. *Pharm Biol*, 1995, 33(3): 242-246.
- [30] 蔡宝昌, 徐晓月, 潘扬, 等. 马钱子生物碱在大鼠体内的组织分布 [J]. *中国药理学通报*, 2004, 20(4): 421-424.
- [31] 郑咏秋, 吴珍珍, 刘建勋, 等. 马钱子总碱囊泡凝胶对 AA 大鼠的治疗作用 [J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(10): 1434-1439.
- [32] 李志华. 马钱子碱磷酸化 c-Jun 诱导人多发性骨髓瘤 U266 细胞凋亡研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2011.
- [33] Hashemzaei M, Rezaee R. A review on pain-relieving activity of berberine [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(6): 2846-2853.
- [34] Yang S, Yu Z, Sun W, *et al.* The antiviral alkaloid berberine ameliorates neuropathic pain in rats with peripheral nerve injury [J]. *Acta Neurol. Belg*, 2020, 120(3): 557-564.
- [35] 裴翔, 欧阳茹, 陈铅琴, 等. 小檗碱改善糖尿病大鼠神经病变急性疼痛的作用机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(17): 2672-2674.
- [36] Liu M, Gao L, Zhang N. Berberine reduces neuroglia activation and inflammation in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2019, 33: 2058738419866379.
- [37] Wang Z, Fermini B, Nattel S. Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K<sup>+</sup> current similar to Kv1.5 cloned channel currents [J]. *Circ. Res*, 1993, 73(6): 1061-1076.
- [38] Tian B, Tian M, Huang S. Advances in phytochemical and modern pharmacological research of *Rhizoma Corydalis* [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 265-275.

- [39] Wang Z, Mei W, Wang Q, *et al.* Role of dehydrocorybulbine in neuropathic pain after spinal cord injury mediated by P2X4 receptor [J]. *Mol Cells*, 2019, 42(2): 143-150.
- [40] 殷智宇, 阮文晴, 孙龙, 等. 去氢紫堇碱对慢性炎性痛小鼠痛行为学及脊髓炎症因子表达的影响 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(2): 4-7.
- [41] Zheng Q, Huang Y Y, Zhu P C, *et al.* Ligustrazine exerts cardioprotection in animal models of myocardial ischemia/reperfusion injury: Preclinical evidence and possible mechanisms [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 729.
- [42] 姜来. 川芎嗪调节星形胶质细胞紊乱改善慢性疼痛的实验研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2017.
- [43] Liao S L, Kao T K, Chen W Y, *et al.* Tetramethylpyrazine reduces ischemic brain injury in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 372(1-2): 40-45.
- [44] 李琳. 间歇低氧对大鼠海马组织炎症因子及 JNK 蛋白表达的影响以及中药川芎嗪干预作用的究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
- [45] 曾杰, 欧阳飞, 刘永强, 等. 川芎嗪对甲醛所致炎性痛小鼠 ERK 表达的影响 [J]. 长沙医学院学报, 2016(1): 3-8.
- [46] 高向梅. 川芎嗪对神经病理性疼痛大鼠脊髓背角神经元凋亡的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2012.
- [47] Bian Y, Yang L, Sheng W, *et al.* Ligustrazine induces the colorectal cancer cells apoptosis via p53-dependent mitochondrial pathway and cell cycle arrest at the G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(2): 1578-1588.
- [48] 郭金华. 川芎嗪对神经病理性痛大鼠的镇痛作用及对背根节神经元电压门控钙通道的影响 [D]. 厦门: 厦门大学, 2017.
- [49] 徐昌水, 徐文苑, 梁尚栋. 川芎嗪对大鼠背根神经节细胞 P2X 嘌呤受体介导反应的作用 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(11): 1319-1323.
- [50] Lan X, Zhao J, Zhang Y, *et al.* Oxymatrine exerts organ- and tissue-protective effects by regulating inflammation, oxidative stress, apoptosis, and fibrosis: From bench to bedside [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 151: 104541.
- [51] 吕晓强, 杨丽, 邓扬鸥, 等. 氧化苦参碱的镇痛作用对钙通道和  $\gamma$ -氨基丁酸的影响 [J]. 中国中西医结合杂志 2015, 35(5): 603-607.
- [52] 张兵. 氧化苦参碱对神经性疼痛小鼠坐骨神经保护作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报 2018, 20(11): 9-12.
- [53] 李黎丽, 闫宇辉. 氧化苦参碱对神经痛小鼠坐骨神经功能的修复作用研究 [J]. 中医药导报, 2019, 25(23): 16-19.
- [54] Xiang Z, Xiong Y, Yan N, *et al.* Functional up-regulation of P2X<sub>3</sub> receptors in the chronically compressed dorsal root ganglion [J]. *Pain*, 2008, 140(1): 23-34.
- [55] Yan Y, Zhang Y, He X, *et al.* Protective effects of sinomenine on CFA-induced inflammatory pain in rats [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2018-2024.
- [56] Komatsu T, Katsuyama S, Takano F, *et al.* Possible involvement of the  $\mu$  opioid receptor in the antinociception induced by sinomenine on formalin- induced nociceptive behavior in mice [J]. *Neurosci. Lett*, 2019, 699: 103-108.
- [57] 赵文宇, 冷玉芳, 周菲, 等. 青藤碱对神经病理性痛大鼠脊髓背角 P2X<sub>3</sub>R mRNA 及 COX-2 mRNA 表达的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2014, 34(9): 3.
- [58] 李良娟. MAPK-COX 路径在 GnRH 调节星形胶质细胞 PGE<sub>2</sub> 表达中的作用 [D]. 重庆: 西南大学, 2016.
- [59] Okuse K. Pain signalling pathways: From cytokines to ion channels [J]. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007, 39(3): 490-496.
- [60] Tsvetkov E A, Potatieva N N, Bolshakov K V. Voltage-dependent interaction of capsaicine and protons on TRPV1-receptors [J]. *Acta Nat*, 2017, 9(1): 75-80.

[责任编辑 解学星]