

草乌甲素的镇痛机制及其治疗疼痛的研究进展

徐海¹, 姚旌^{2*}

1. 贵州医科大学 麻醉学院, 贵州 贵阳 550004

2. 贵州医科大学附属医院 疼痛科, 贵州 贵阳 550004

摘要: 草乌甲素具有良好的镇痛作用, 用于多种疼痛的治疗。草乌甲素可作用于疼痛感知通路中的多个位点, 发挥外周、中枢及其他镇痛机制。草乌甲素的临床治疗涉及到骨关节疼痛、癌性疼痛、带状疱疹相关性疼痛、急性疼痛和其他疼痛。对草乌甲素的镇痛机制和治疗各类疼痛的临床应用进行综述, 以期对草乌甲素的临床治疗提供参考。

关键词: 草乌甲素; 外周镇痛; 中枢镇痛; 骨关节疼痛; 癌性疼痛; 带状疱疹相关性疼痛; 急性疼痛

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)10-2639-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.10.043

Research progress on analgesic mechanism of bulleyaconitine A and its treatment of pain

XU Hai¹, YAO Jing²

1. College of Anesthesiology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

2. Department of Pain, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Abstract: Bulleyaconitine A has good analgesic effects and is used for treatment of various types of pain. Bulleyaconitine A can act on multiple targets in the pain perception pathway, playing a role in peripheral, central, and other analgesic mechanisms. The clinical treatment of bulleyaconitine A involves joint pain, cancer pain, herpes zoster associated rash pain, acute pain, etc. This article reviews the analgesic mechanism and clinical application of bulleyaconitine A in treatment of various types of pain, in order to provide reference for the clinical treatment of bulleyaconitine A.

Key words: bulleyaconitine A; peripheral analgesia; central analgesia; joint pain; cancer pain; herpes zoster associated rash pain; acute pain

草乌甲素又名滇西喇叭碱甲, 是一种从乌头属类植物中提取出的二萜类生物碱, 具有良好的镇痛作用, 是我国自主研发的镇痛药物。区别于非甾体抗炎药和阿片类药物, 草乌甲素可连续使用无胃肠道不良反应、无药物耐受和成瘾^[1], 且其镇痛作用强于阿司匹林和吗啡^[2]。草乌甲素现已广泛应用于临床, 对多种原因所引起的急、慢性疼痛均有较好的疗效。

草乌甲素自 1985 年在我国被批准用于缓解疼痛以来, 用于多种疼痛的治疗。医疗、科研人员对其镇痛效果、机制进行了更进一步的研究, 发现其对慢性肌肉骨骼疼痛、癌性疼痛、神经病理性疼痛、

急性疼痛等均有良好的缓解作用; 镇痛谱广可能与其能作用于疼痛感知中的多个靶点(抑制伤害感受器的激活和敏化、调节痛觉在初级传入神经的传导、抑制脊髓传递过程中的长时程增强作用以及促进内源性阿片肽的生成等)有关。多项临床研究和动物实验表明, 草乌甲素可与非甾体抗炎药、阿片类药物联用, 增强其疗效、减少联用药物的使用和不良反应^[3]。草乌甲素也有一定的抗焦虑作用, 在疼痛治疗中能起到协同镇痛的作用^[4]。草乌甲素可作用于疼痛感知通路中的多个位点, 发挥外周、中枢及其他镇痛机制。草乌甲素的临床治疗涉及到骨关节疼痛、癌性疼痛、带状疱疹相关性疼痛、急性

收稿日期: 2023-07-20

基金项目: 贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK[2023]一般 389)

作者简介: 徐海, 男, 麻醉学专业, 本科。E-mail: 3351852740@qq.com

*通信作者: 姚旌 E-mail: gyfyyaoj@163.com

疼痛和其他疼痛。因此本文对草乌甲素的镇痛机制和治疗各类疼痛的临床应用进行综述,以期对草乌甲素的临床治疗提供参考。

1 草乌甲素的镇痛机制

草乌甲素可作用于疼痛感知通路中的多个位点,因此按作用靶点所属生理解剖位置将分为草乌甲素的外周、中枢及其他镇痛机制。

1.1 外周镇痛机制

伤害感受器的激活和敏化是疼痛产生和被感知的重要组成部分,其受前列腺素 E_2 (PGE_2)、缓激肽等多种炎性介质释放的影响,可与多种受体或通道相结合,激活细胞内信号通路,通过磷酸化,激活离子通道(如 TRPV1 磷酸化),或增加细胞膜上离子通道开放的数量,进而导致外周感觉神经元的兴奋性升高。草乌甲素可抑制炎症渗出液中 PGE 的释放^[5]、降低血清中 PGE_2 水平^[6],减少伤害感受器的激活和敏化;并且草乌甲素可降低与伤害感受器活化密切相关的周围神经轴突中 TRPV1 通道的表达,以缓解疼痛^[7]。

草乌甲素在外周的镇痛靶点除伤害感受器和相关反应外,还包括初级传入神经纤维上的多种亚型钠通道,如河豚毒素敏感型(TTX-S)钠通道(Nav 1.3、1.6、1.7)和河豚毒素不敏感型(TTX-R)钠通道(Nav 1.8)。Wang 等^[8-9]通过膜片钳技术研究发现,在表达 Nav 1.1、1.2、1.3、1.6 亚型的 GH3 细胞和表达 Nav 1.7、1.8 的 HEK293t 细胞中,10 $\mu\text{mol/L}$ 草乌甲素作用 10 min 后,对静息和失活的钠通道无影响,但当以 2 Hz 重复刺激细胞时,10 $\mu\text{mol/L}$ 草乌甲素可逐渐降低 Na^+ 电流,这表明其以状态相关性的方式抑制 Na^+ 电流。该实验还通过在大鼠坐骨神经切迹处单次注射 0.375 mmol/L 草乌甲素 0.2 mL,发现其可阻滞坐骨神经的感觉和运动功能,并且其阻滞时间较长,与其强烈的状态相关性 Na^+ 电流阻滞有关^[8]。在脊神经损伤所致神经病理性疼痛模型中,草乌甲素可抑制未损伤侧背根神经节(DGR)中上调的蛋白激酶 C (PKC),以选择性地、状态相关性地阻断 DRG 神经元中的 TTX-S Nav 通道,通过阻断 Nav 通道来抑制 DRG 神经元的过度兴奋缓解神经病理性疼痛^[10],并且对 Nav 1.7 阻断作用最显著,对 Nav 1.3 的阻断作用较小,对 TTX-R 中 Nav 1.8 的阻断作用最小^[11]。黄春霞等^[12]通过全细胞膜片钳记录钠离子电流也发现,10 $\mu\text{mol/L}$ 草乌甲素灌流 10 min 后可减少钠离子通道 Nav 1.8 电

流,但其对钠离子通道 Nav 1.8 的电生理特性影响比较轻微,可能并非临床镇痛的主要靶点。在奥沙利铂诱发的神经病理性疼痛模型中,与对照组、模型组和 ig 给予 0.04 mg/kg 草乌甲的大鼠比较,0.12、0.36 mg/kg 草乌甲素给予 28 d 后可显著降低奥沙利铂诱导的 DRG 上 Nav 1.6 的 mRNA 和蛋白表达,抑制神经元兴奋性,改善神经病理性疼痛症状^[13]。因此草乌甲素可通过抑制初级传入神经纤维中多种 TTX-R 钠通道,实现镇痛作用,其镇痛效果与药物使用剂量、钠通道状态有关。

1.2 中枢镇痛机制

内源性阿片肽(脑啡肽、内啡肽、强啡肽)主要分布于中枢神经系统,可与相应阿片受体结合,参与疼痛调节。目前已明确,草乌甲素可通过调节脊髓和大脑中的强啡肽 A 的表达发挥镇痛作用。Li 等^[14]研究发现,单次鞘内或全身注射草乌甲素在神经源性疼痛模型、骨癌痛模型和福尔马林二相疼痛中能起到良好的镇痛作用,其通过刺激脊髓小胶质细胞释放强啡肽 A,强啡肽 A 作用于下行抑制系统的 κ -阿片受体起作用。其中强啡肽 A 的表达主要由草乌甲素通过激活 cAMP/PKA/p38 MAPK/CREB 信号转导通路介导^[15]。Huang 等^[4, 16]进一步发现,草乌甲素在内脏痛模型中也是通过刺激脊髓小胶质细胞释放强啡肽 A 作用于 κ -阿片受体起效,并且其可减少内脏痛大鼠 $L_4\sim L_6$ 段脊髓背角神经元中增加的突触前谷氨酸的传递,抑制脊髓突触可塑性。Li 等^[14]发现草乌甲素与吗啡合用不产生交叉耐受,相反其可通过激活 κ -阿片受体抑制吗啡耐受。也有研究表明,单次皮下注射草乌甲素 30~300 $\mu\text{g/kg}$ 刺激大脑中的小胶质细胞靶向表达强啡肽 A,可呈剂量相关性、完全抑制小鼠吗啡耐受所引起的戒断症状、条件性位置偏爱表达和运动致敏^[17]。除强啡肽外,草乌甲素也可引起血清中 β -内啡肽含量的提高,以提高痛阈^[6],但其是否会引起中枢神经系统中 β -内啡肽表达的增加,还需进一步的研究。

抑制脊髓传递通路中 c 纤维突触介导的长时程增强作用(LTP)也是草乌甲素发挥镇痛作用的重要靶点。在紫杉醇诱导的神经性疼痛模型中,紫杉醇增强突触传递,并促进疼痛通路中的 LTP,而草乌甲素(8、80 $\mu\text{mol/L}$)呈剂量相关性抑制突触前递质释放,来抑制 c 纤维突触的脊髓 LTP,减轻疼痛^[18]。Mai 等^[19]研究发现,吗啡可进一步增强 L_5 脊髓神经结扎诱导的脊髓 LTP(其与脊髓背角 PKC γ 和

神经胶质细胞的激活有关), 而 ig 草乌甲素 0.4 mg/kg 可阻断该作用, 并且草乌甲素抑制吗啡耐受也与该机制密切相关。局部应用组胺和氯喹诱导的瘙痒所引起的脊髓 LTP 也可被草乌甲素抑制^[20]。使用草乌甲素也可通过阻断脊髓背角突触前末梢的 N 型钙离子通道来抑制 LTP, 减弱神经性疼痛^[21]。

通过脑内或外周补充 5-羟色胺 (5-HT) 或其前体 5-羟色胺酸 (5-HTP), 可拮抗利血平的取消草乌甲素的镇痛作用^[2], 表明草乌甲素的镇痛作用可能也受中枢神经系统中去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能系统的调节。

1.3 其他镇痛机制

炎症本身可引起疼痛, 参与炎症反应的巨噬细胞、T/B 淋巴细胞、细胞因子、趋化因子等也会作用于外周和中枢神经系统, 易导致外周敏化和中枢敏化。草乌甲素具有良好的抗炎作用, 这可能也是其镇痛机制之一。蒋龙等^[22]发现, 应用草乌甲素可抑制趋化因子 MCP-1、补体激活产物 C3a、C5a 的表达, 间接抑制巨噬细胞的趋化作用, 减轻炎症反应。Chen 等^[23]发现, 在体外实验中草乌甲素可抑制核因子- κ B (NF- κ B) 炎症信号通路, 显著降低脂多糖刺激的巨噬细胞 CD80⁺ 水平, 抑制巨噬细胞的 M1 极化, 减少促炎细胞因子白细胞介素 (IL) -1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的表达; 在体内实验中将草乌甲素整合到红细胞上, 通过局部给药注射到炎症关节, 可有效降低炎症细胞 (T 细胞、巨噬细胞等) 在关节内的浸润, 减少促炎细胞因子在关节内的表达, 缓解关节炎症状。

在急性骨折和慢性骨关节疼痛中, 骨的破坏与损伤都是疼痛发生的重要影响因素。减少骨的破坏、促进骨的修复可能是草乌甲素的镇痛机制之一。草乌甲素可通过抑制 NF- κ B 信号通路, 抑制来源于单核/巨噬细胞的破骨细胞的形成, 并促进成骨细胞的生成, 促进骨的重建和修复, 维持骨稳态^[24]。Chen 等^[23]研究证明草乌甲素可明显减少关节炎小鼠的骨质流失, 减轻关节滑膜损伤和软骨破坏, 改善小鼠后肢的骨破坏和关节畸形。在胫骨骨折小鼠模型中, 通过灌胃给予草乌甲素能减轻骨折引起的机械和热痛觉过敏、提高骨折小鼠的运动活动水平、减少小鼠的焦虑样行为, 并且还能增加骨痂形成、加速骨矿化、促进骨折愈合^[25]。

2 草乌甲素治疗疼痛的临床应用

草乌甲素自从被批准用于临床治疗以来, 其治

疗范围不断拓展, 涉及到治疗骨关节疼痛、癌性疼痛、带状疱疹相关性疼痛、急性疼痛和其他疼痛。

2.1 骨关节疼痛

关节疼痛可根据其病因、发病位置分为骨性关节炎、类风湿性关节炎、肩周炎等多种表现形式。根据相关疾病的特点, 治疗所用药物和方法各有其特点。草乌甲素对多种关节炎性疼痛均有较好的治疗效果。

骨性关节炎是一种好发于中老年人、以疼痛为主要症状的退行性疾病, 临床上常使用非甾体抗炎药控制症状, 必要时手术治疗。长期使用非甾体抗炎药有一定的不良反应, 并且该类药物有封顶效应。因此, 临床上也会选用其他药物治疗, 如草乌甲素。李冬冬等^[26]观察发现, 口服草乌甲素片 (0.4 mg, 3 次/d) 联合筋骨痛消丸 (6 g, 2 次/d) 治疗 4 周后, 可有效缓解早中期膝骨性关节炎的疼痛, 并改善 Lysholm 膝关节评分量表评分, 延缓膝关节骨性关节炎病变的进展。在中度疼痛的膝骨性关节炎患者中, 口服草乌甲素胶丸 (0.4 g, 2 次/d) 联合双柏散外敷 (6 h/次, 1 次/d) 治疗 4 周后, 其在缓解中度疼痛和改善关节活动功能等方面均优于单用双柏散外敷 (6 h/次, 1 次/d)^[27]。在骨性关节炎的重度疼痛治疗中, 在关节腔内注射玻璃酸钠可改善关节功能、短期缓解疼痛, 并减少镇痛药物用量, 联合使用草乌甲素 (0.4 mg, 2 次/d) 2 周可使其缓解膝骨性关节炎重度疼痛的疗效持续时间延长, 且复发率低^[28]。

类风湿性关节炎作为一种以滑膜增生、关节软骨与骨的破坏为特征的慢性自身免疫性疾病, 关节痛是其最早的症状。王银山等^[29]研究发现, 口服草乌甲素 (0.4 mg, 2 次/d) 能显著改善类风湿性关节炎患者的症状, 降低患者血沉、C 反应蛋白和免疫球蛋白。临床研究也发现, 与使用甲氨蝶呤 (15 mg, 1 次/周) 和非甾体抗炎药 (60 mg, 3 次/d) 治疗组相比, 加用草乌甲素 (0.4 mg, 3 次/d) 起效更快, 短期疗效更好, 且不增加不良反应发生率^[30]。

草乌甲素除治疗骨性关节炎和类风湿性关节炎外, 短期使用也可有效缓解急性痛风性关节炎所引起中度疼痛^[31]。在肩周炎的治疗中, 口服草乌甲素 (0.4 mg, 2 次/d) 治疗 4 周, 可逐渐缓解肩周炎疼痛, 有效减少夜间痛醒次数^[32]。

2.2 癌性疼痛

癌性疼痛属于混合性疼痛, 可由肿瘤浸润、压

迫邻近组织、侵犯神经等多种原因引起。目前对于癌性疼痛的治疗主要遵循 WHO 三阶梯镇痛原则,但对于中晚期癌痛的患者,由于长期、大剂量使用阿片类药物,常引起阿片类药物的耐受、成瘾,导致治疗欠佳。草乌甲素可减弱吗啡耐受,与阿片类药物联合使用可起到协同镇痛作用,能有效提高镇痛效果。使用草乌甲素胶丸(0.4 mg, 2 次/d)辅助硫酸吗啡缓释片治疗 4 周,可有效减少治疗中晚期癌痛使用的硫酸吗啡缓释片剂量,减少因其继发的不良反应发生率^[33]。王薇等^[34]通过 1 项口服镇痛药物、观察 7 d 的临床对照研究发现,在治疗轻度癌痛中,口服草乌甲素(0.4 mg, 2 次/d)与非甾体抗炎药(0.3 g, 2 次/d)的疗效相当,两组的不良反应发生率也相同;在治疗中度癌痛中,草乌甲素治疗组(0.4 mg, 3 次/d)除在第 4 天的疼痛评分高于曲马多治疗组(0.1 g, 2 次/d)外,其他时间无明显差异,且草乌甲素治疗组的情绪功能评分优于曲马多治疗组,不良反应的发生也较少,因此轻中度癌痛患者在第一、二阶梯药物无效或不耐受情况下,可以考虑选择草乌甲素片镇痛治疗。在晚期癌痛患者中,每晚睡前 im 草乌甲素 2 mL, iv 丹参注射液 20~40 mL, 连续治疗 12 d, 可使疼痛缓解率达 95.3% (疼痛消失 81.2%, 疼痛减轻 12.5%)^[35]。

2.3 带状疱疹相关性疼痛

带状疱疹是由潜伏在感觉神经节的水痘-带状疱疹病毒再激活所引起的疾病,常伴有成簇皮肤疱疹和明显的疼痛。根据其疼痛发生和持续时间,可分为前驱痛、急性期带状疱疹疼痛、亚急性带状疱疹神经痛和带状疱疹后神经痛。

针对急性期带状疱疹疼痛,多采用抗病毒、营养神经、镇痛、神经阻滞、局部注射等联合治疗。黄媛馨等^[36]在综合治疗 14 d 的条件下,加用口服草乌甲素(0.4 mg, 3 次/d),发现其能更有效地缓解急性期带状疱疹疼痛、改善患者睡眠质量,减轻患者抑郁状态,并且减少了带状疱疹后神经痛的发生,但其研究病例数较少。金建慧等^[37]在此研究基础上增加纳入的样本量,将疗程扩大至 4 周,进一步证明了在常规治疗基础上联合早期口服草乌甲素(0.4 mg, 3 次/d),能迅速、有效地缓解急性期带状疱疹疼痛,且镇痛持续时间长,减少钙通道调节剂普瑞巴林的使用剂量,避免了大剂量使用时出现的头晕、嗜睡、外周水肿等不良反应;通过草乌甲素的抗炎、镇痛和改善睡眠的作用,在一定程度

上预防了带状疱疹后神经痛的发生。

草乌甲素可用于带状疱疹后神经痛的治疗^[38]。金雨颖等^[39]发现在口服加巴喷丁(0.3 g, 3 次/d)治疗带状疱疹后神经痛的基础上,分别给予草乌甲素、安慰剂(0.4 mg, 3 次/d)治疗,草乌甲素组能更快达到预期治疗效果,并促进了加巴喷丁的镇痛治疗效果,在短期 3 个月内可改善带状疱疹后神经痛的转归。汪朝荣^[40]使用草乌甲素联合红光照射治疗带状疱疹后神经痛,以口服加巴喷丁(0.3 g, 1 次/d)联合红光照射皮损区(25~30 min, 1 次/d)作为对照组,观察组在对照组基础上加用草乌甲素软胶囊(0.4 mg, 2 次/d),治疗 4 周后发现,两组患者血清中 P 物质、IL-6 和超敏 C-反应蛋白等炎症因子水平及视觉模拟评分法(VAS)评分均较治疗前显著下降,且观察组的疼痛缓解、疼痛持续时间和半年复发率低于对照组,总有效率高于对照组,其有效促进了康复进程,改善了疾病预后。

2.4 急性疼痛

手术后疼痛属于急性伤害感受性疼痛,会导致患者的不适,并影响机体内环境的调节、延迟术后的恢复、损害免疫系统等。若手术后疼痛控制不充分,可能增加术后慢性疼痛的发生率。目前对于手术后疼痛的处理有多种方法,包括了口服药物治疗、区域阻滞以及多模式联合镇痛等。草乌甲素可用于手术后疼痛的治疗。吴玲普^[41]发现在术后 1 周内口服草乌甲素(0.4 mg, 2 次/d)可持久稳定地改善膝关节术后运动性疼痛,带动患者加强了功能锻炼,从而间接促进患者术后膝关节的消肿和功能的恢复。在多模式联合镇痛治疗中,联合草乌甲素(0.4 mg, 3 次/d)可更快、更显著地减轻老年髋部骨折患者围术期急性疼痛,并减少阿片类药物应用剂量,减少不良反应的发生^[42]。朱冬敏等^[43]通过术前和术后口服给予草乌甲素片 0.4 mg、塞来昔布胶囊 200 mg,发现对中晚孕期引产患者的围产期实施超前镇痛,可有效减轻患者焦虑和恐惧心理,缩短产程,降低产后出血等并发症的发生,促进患者早日康复。

除用于缓解手术后疼痛外,草乌甲素也可应用于另一种急性的伤害感受性疼痛—烧伤。口服草乌甲素 0.4 mg、3 次/d、治疗 1 周对治疗烧伤创面疼痛总体有效,其中对轻中度疼痛效果较好,且随着用药时间的延长,其镇痛效果并未减弱,1 周之内有不断增强的趋势^[44]。但具体缓解疼痛机制尚不明

确,草乌甲素抑制烧伤引起的新生血管的生成可能是其潜在的作用靶点之一^[45]。

2.5 其他疼痛

草乌甲素在治疗软组织疼痛、椎间盘病变所致颈肩腰腿痛等方面也有较好的疗效^[46]。在治疗腰椎间盘突出狭窄症中,口服草乌甲素片(0.4 mg、3 次/d)治疗 20 d,其治疗有效率可达 76.6%,能减轻大多数患者的疼痛。口服草乌甲素(0.4 mg、3 次/d)联合天麻素胶囊(100 mg、3 次/d)和醋氯芬酸钠缓释片(0.2 mg、1 次/d)治疗 3~4 周,可减轻偏头痛患者的 VAS 评分^[47]。草乌甲素的穴位注射也可有效缓解肾绞痛^[48]、坐骨神经痛^[49]。

3 结语

草乌甲素有多个镇痛靶点,对多种急、慢性疼痛均有较好的缓解作用。草乌甲素长期使用无耐受性,与其他镇痛药物联合应用有协同镇痛作用,可增强镇痛效果,减少其他镇痛药物使用量,是临床治疗疼痛疾病的有效药物之一。草乌甲素可通过口服、注射、经皮多种方式给药,适用范围广。但其有心脏毒性、神经毒性(可能与钠通道激动或阻断有关),故临床多采用口服草乌甲素 0.4 mg/次,1 d 使用最多不超过 3 次,以减少相关不良反应的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xiao H, Ma K, Huang D, *et al.* Expert consensus of the Chinese Association for the Study of Pain on ion channel drugs for neuropathic pain [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(9): 2100-2109.
- [2] 唐希灿,刘雪君,陆维华,等.滇西喇叭碱甲的镇痛和身体依赖性研究 [J]. *药学报*, 1986, 21(12): 886-891.
- [3] 林彦君,宋流东.草乌甲素的研究进展 [J]. *中国民族民间医药*, 2021, 30(20): 58-62.
- [4] Huang S N, Yang B, Ma L, *et al.* Bulleyaconitine A exerts antianxiety and antivisceral hypersensitivity effects [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 328.
- [5] 唐希灿.镇痛抗炎新药滇西喇叭碱甲 [J]. *新药与临床*, 1986(2): 120-121.
- [6] 龙丽,赵金霞,贾汝琳,等.草乌甲素对大鼠佐剂性关节炎的影响 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2013, 11(1): 16-18.
- [7] 魏建忠,王云,寇士顺.草乌甲素通过调节 TRPV1 受体功能减轻神经病理性疼痛大鼠疼痛的机制 [J]. *河北医学*, 2020, 26(11): 1765-1770.
- [8] Wang C F, Gerner P, Wang S Y, *et al.* Bulleyaconitine A isolated from aconitum plant displays long-acting local anesthetic properties *in vitro* and *in vivo* [J]. *Anesthesiology*,

2007, 107(1): 82-90.

- [9] Wang C F, Gerner P, Schmidt B, *et al.* Use of bulleyaconitine A as an adjuvant for prolonged cutaneous analgesia in the rat [J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(4): 1397-1405.
- [10] Xie M X, Pang R P, Yang J, *et al.* Bulleyaconitine A preferably reduces tetrodotoxin-sensitive sodium current in uninjured dorsal root ganglion neurons of neuropathic rats probably via inhibition of protein kinase C [J]. *Pain*, 2017, 158(11): 2169-2180.
- [11] Xie M X, Yang J, Pang R P, *et al.* Bulleyaconitine A attenuates hyperexcitability of dorsal root ganglion neurons induced by spared nerve injury: The role of preferably blocking Nav1.7 and Nav1.3 channels [J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 1744806918778491.
- [12] 黄春霞,程志军,季晓燕,等.草乌甲素对钠离子通道 Nav1.8 的调控作用 [J]. *世界临床药物*, 2017, 38(2): 94-98.
- [13] 刘高丽,刘静,王江栓,等.草乌甲素通过 JAK2/STAT3 通路抑制 Nav1.6 表达减轻奥沙利铂诱发的神经病理性疼痛 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(9): 1628-1635.
- [14] Li T F, Fan H, Wang Y X. Aconitum-derived Bulleyaconitine A exhibits antihypersensitivity through direct stimulating dynorphin A expression in spinal microglia [J]. *J Pain*, 2016, 17(5): 530-548.
- [15] Li T F, Wu H Y, Wang Y R, *et al.* Molecular signaling underlying bulleyaconitine A (BAA)-induced microglial expression of prodynorphin [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45056.
- [16] Huang S N, Wei J, Huang L T, *et al.* Bulleyaconitine A inhibits visceral nociception and spinal synaptic plasticity through stimulation of microglial release of dynorphin A [J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 1484087.
- [17] Zhao M J, Wang M Y, Ma L, *et al.* Bulleyaconitine A inhibits morphine-induced withdrawal symptoms, conditioned place preference, and locomotor sensitization via microglial dynorphin A expression [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 620926.
- [18] Zhu H Q, Xu J, Shen K F, *et al.* Bulleyaconitine A depresses neuropathic pain and potentiation at C-fiber synapses in spinal dorsal horn induced by paclitaxel in rats [J]. *Exp Neurol*, 2015, 273: 263-272.
- [19] Mai J Z, Liu C, Huang Z, *et al.* Oral application of bulleyaconitine A attenuates morphine tolerance in neuropathic rats by inhibiting long-term potentiation at C-fiber synapses and protein kinase C gamma in spinal dorsal horn [J]. *Mol Pain*, 2020, 16: 1744806920917242.
- [20] Huang Z, Zhou X, Zhang J, *et al.* Bulleyaconitine A inhibits itch and itch sensitization induced by histamine

- and chloroquine [J]. *Neuroscience*, 2020, 429: 68-77.
- [21] Xie M X, Zhu H Q, Pang R P, et al. Mechanisms for therapeutic effect of bulleyaconitine A on chronic pain [J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 1744806918797243.
- [22] 蒋龙, 章蕴毅, 力弘, 等. 草乌甲素对小鼠腹腔巨噬细胞趋化功能的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 20(1): 16-20.
- [23] Chen H, Tian B, Fang X, et al. Injectable erythrocyte gel loaded with bulleyaconitine A for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(12): 5706-5716.
- [24] Zhang L, Feng M, Li Z, et al. Bulleyaconitine A prevents Ti particle-induced osteolysis via suppressing NF-kappaB signal pathway during osteoclastogenesis and osteoblastogenesis [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 7067-7079.
- [25] Peng J, Xiao S, Xie J, et al. Bulleyaconitine A reduces fracture-induced pain and promotes fracture healing in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1046514.
- [26] 李冬冬, 殷娜, 王志伟. 草乌甲素片联合筋骨痛消丸治疗早中期膝关节关节炎 45 例临床观察 [J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(6): 27-30.
- [27] 肖伟, 林栋栋. 草乌甲素胶丸联合双柏散外敷治疗膝骨性关节炎的临床疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(8): 1-3.
- [28] 潘国兴, 杜冬萍. 草乌甲素联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗膝骨性关节炎的疗效 [J]. 上海医学, 2013, 36(6): 523-526.
- [29] 王银山, 刘柏炎, 郑爱华, 等. 草乌甲素胶丸治疗类风湿性关节炎 35 例临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 2009, 25(1): 6-7.
- [30] 陈新鹏, 陈娟, 曾惠琼, 等. 草乌甲素片联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床疗效 [J]. 临床医学, 2018, 38(5): 116-118.
- [31] 黄媛馨, 杨砥. 草乌甲素治疗急性痛风性关节炎的临床疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(7): 63-64.
- [32] 陈建洪, 邓莎, 吴志云, 等. 草乌甲素胶丸治疗肩周炎的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(26): 30.
- [33] 李芳, 倪家骧, 武百山, 等. 草乌甲素胶丸辅助硫酸吗啡缓释片治疗中晚期癌痛 [J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(3): 460-462.
- [34] 王薇, 李杰, 刘航, 等. 草乌甲素片治疗轻中度癌痛多中心、随机对照、非劣效性研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(3): 188-195.
- [35] 郑兴华. 草乌甲素和大剂量丹参注射液缓解晚期癌性疼痛 16 例初探 [J]. 临床医学, 2005, 25(2): 65-66.
- [36] 黄媛馨, 张忠杰, 沃春新, 等. 草乌甲素治疗带状疱疹性疼痛疗效观察 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(2): 112-116.
- [37] 金建慧, 罗芳. 草乌甲素片治疗带状疱疹急性期疼痛的疗效分析 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(7): 508-514.
- [38] 于生元, 万有, 万琪, 等. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(3): 161-167.
- [39] 金雨颖, 秦春晖, 段宝霖, 等. 草乌甲素片联合加巴喷丁治疗带状疱疹后神经痛的临床疗效 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(43): 3575-3580.
- [40] 汪朝荣. 草乌甲素联合红光照射治疗带状疱疹患者的疗效及对炎症因子的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(6): 821-823.
- [41] 吴玲普. 草乌甲素对膝关节骨折术后运动性疼痛的干预 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [42] 赵利, 彭张建, 王学宗, 等. 草乌甲素在老年髋部骨折围术期多模式镇痛中的应用 [J]. 国际老年医学杂志, 2022, 43(6): 659-662.
- [43] 朱冬敏, 王伯钧, 覃桂莲. 中晚孕引产患者围产期实施超前镇痛的临床观察 [J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(S2): 1309-1310.
- [44] 牛占国, 陈晓武, 黄静, 等. 草乌甲素片用于烧伤创面镇痛效果的临床观察 [J]. 吉林医学, 2014, 35(31): 7001-7002.
- [45] 叶莹. 草乌甲素对碱烧伤引起的角膜新生血管的抑制作用 [J]. 北方药学, 2015, 12(5): 129.
- [46] 刘延青, 丁晓宁, 王应德. 草乌甲素片治疗常见慢性疼痛的临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(5): 314-315.
- [47] 姚军, 郝明珠, 王民, 等. 经颞弓上侧入路行蝶腭神经节阻滞治疗偏头痛的疗效 [J]. 中华疼痛学杂志, 2017, 13(3): 172-175.
- [48] 江少波, 邬贤德. 草乌甲素穴位注射治疗 40 例肾绞痛 [J]. 浙江中西医结合杂志, 1994, 4(4): 18-19.
- [49] 吐尔逊江. 草乌甲素穴位注射治疗坐骨神经痛 49 例疗效观察 [J]. 新疆中医药, 1999, 17(3): 32-33.

[责任编辑 解学星]