

复方藜芍片对大鼠原发性三叉神经痛的治疗作用

李顺欣¹, 郭姝羽¹, 陈宇翔¹, 郭振宇², 贾双赫², 李海刚^{3*}

1. 长沙医学院 口腔学院, 湖南 长沙 410219

2. 长沙医学院 临床学院, 湖南 长沙 410219

3. 长沙医学院 新型药物制剂研发湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410219

摘要: **目的** 考察复方藜芍片对大鼠原发性三叉神经痛的治疗作用并初步探索相关机制。**方法** 建立雄性 SD 大鼠眶下神经压迫原发性三叉神经痛模型, 随机分为模型组、卡马西平组及复方藜芍片低、中、高剂量 (420、840、1 680 mg/kg) 组, ig 给药 28 d; 定期测定术侧面部机械痛敏阈值 (MWT); ELISA 试剂盒检测血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 水平; q-PCR 检测三叉神经节中 TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达; Western blotting 检测三叉神经节中降钙素基因相关肽 (CGRP) 表达; 免疫组化检测大鼠纹状体中磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p-p38 MAPK) 表达。**结果** 术后当天各组大鼠术侧 MWT 与术前相比均显著下降 ($P < 0.05$), 大鼠原发性三叉神经痛模型造模成功。复方藜芍片高剂量组 MWT 值为 19.58, 与模型组比较 MWT 值增加 36.6% ($P < 0.05$), 复方藜芍片对原发性三叉神经痛模型大鼠的 MWT 有显著性改善。与卡马西平组 (14.17) 相比, 复方藜芍片中、高剂量组大鼠 MWT 均显著性上升 ($P < 0.05$)。与模型组相比, 复方藜芍片中、高剂量组大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 水平, 三叉神经节中 TNF- α 、IL-1 β mRNA、CGRP 以及纹状体中 p-p38 MAPK 表达均显著下降 ($P < 0.05$)。**结论** 复方藜芍片可对原发性三叉神经痛发挥治疗作用, 其机制可能与降低炎症相关因子以及蛋白的表达有关。

关键词: 复方藜芍片; 卡马西平片; 原发性三叉神经痛; 机械痛敏阈值; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-1 β ; 降钙素基因相关肽; 磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)03-0563-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.004

Study on Compound Lishao Tablets in treatment of primary trigeminal neuralgia in rats

LI Shunxin¹, GUO Shuyu¹, CHEN Yuxiang¹, GUO Zhenyu², JIA Shuanghe², LI Haigang³

1. College of Stomatology, Changsha Medical University, Changsha 410219, China

2. Clinical College, Changsha Medical University, Changsha 410219, China

3. Hunan Key Laboratory of the Research and Development of Novel Pharmaceutical Preparations, Changsha Medical University, Changsha 410219, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of Compound Lishao Tablets on primary trigeminal neuralgia in rats and explore the related mechanism. **Methods** Primary trigeminal neuralgia model established by chronic constriction injury of the infraorbital nerve, and then these rats were randomly divided into model group, carbamazepine group, low-dose Compound Lishao Tablets group, middle-dose Compound Lishao Tablets group, high-dose Compound Lishao Tablets group for 28 d gavage administration. The mechanical pain threshold (MWT) of the operated side was measured regularly, the levels of TNF- α and IL-1 β in serum were detected by ELISA kit, the expression of TNF- α and IL-1 β mRNA in trigeminal ganglion was detected by q-PCR, the expression of calcitonin gene related peptide (CGRP) in trigeminal ganglion was detected by Western blotting, and the expression of phosphorylated p38 mitogen activated protein kinase (p-p38 MAPK) in cerebral striatum was detected by immunohistochemistry. **Results** On the day after operation, MWT at the operative side of rats in all groups was significantly decreased compared with that before operation ($P < 0.05$), primary trigeminal neuralgia

收稿日期: 2023-11-09

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划项目 (202110823024)

作者简介: 李顺欣, 女, 学士学位在读。E-mail: 1332729500@qq.com

*通信作者: 李海刚, 博士, 副教授。E-mail: lihaigang2020@126.com

modeling is successful. The MWT value of Compound Lishao Tablet high-dose group was 19.58, which was increased by 36.6% compared with model group ($P < 0.05$), and Compound Lishao Tablets significantly improved the MWT value of primary trigeminal neuralgia model rats. Compared with the carbamazepine group (14.17), the MWT of rats in the middle-dose Compound Lishao Tablets group and high-dose Compound Lishao Tablets group significantly increased. Compared to the model group, the expression of $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ in serum, the level of $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ mRNA, CGRP in trigeminal ganglion and the p-p38 MAPK in striatum are significantly decreasing ($P < 0.05$) of middle-dose Compound Lishao Tablets group and high-dose Compound Lishao Tablets group. **Conclusion** Compound Lishao Tablets can exert therapeutic effects on primary trigeminal neuralgia, and its mechanism may be related to reducing the expression of inflammation related factors and proteins.

Key words: Compound Lishao Tablets; Carbamazepine Tablets; primary trigeminal neuralgia; MWT; $TNF-\alpha$; $IL-1\beta$; CGRP; p-p38 MAPK

三叉神经痛是一种神经系统疾病,好发于中老年人,女性患病率高于男性^[1]。主要症状为头面部广泛剧烈性疼痛,多发生于三叉神经一个或多个分支处。三叉神经痛分为原发性三叉神经痛和继发性三叉神经痛。原发性三叉神经痛尚未呈现出明显的神经系统体征,起病时检查表明无器质性及功能性病变^[2],其发生率约为 0.052 2%^[3]。原发性三叉神经痛大鼠与正常大鼠相比:三叉神经节中降钙素基因相关肽(CGRP)及其受体表达升高,p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)及其磷酸化、炎性反应增强等^[4-5]。

目前治疗原发性三叉神经痛主要以药物为主,抗癫痫药物卡马西平为其首选,初始有效率可达 80%^[6]。但长期服用该药物存在头晕、皮疹、共济失调等不良反应,且具有快速耐受性^[7]。采用手术方法治疗原发性三叉神经痛具有一定的疗效,但该方法一定程度上无法改善某些患者疼痛程度,还可能发生复视、听力减弱、浆液性脑膜炎等并发症^[8]。且 2 种方法治疗原发性三叉神经痛仍有超过 50% 的患者存在疼痛复发的现象^[9]。复方中药在治疗原发性三叉神经痛方面表现出较好的疗效,具有更高的安全性和更低的复发率,存在良好的应用价值。复方藜芍片由白芍、蒺藜、葛根、钩藤、生丹参、珍珠母、白芷、白菊花、蔓荆子、薄荷 10 味中药联合制成,具有活血化瘀、镇痛镇静等功效^[10]。本研究探讨复方藜芍片对大鼠原发性三叉神经痛的治疗作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 60 只 SPF 级 SD 大鼠,雄性,体重(200±20)g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,许可证编号:SCXK(湘)2019-0004。常规饲养,自由进食和饮水,每日 12 h 交替照明,饲养温度为 22~25 ℃,相对湿度 50%~70%。实验前适应性饲养 7 d。本研究所有操作和步骤均通过长

沙医学院医学伦理委员会审核(批件号 IACUC-20220309-02)。

1.1.2 主要仪器和试剂 实时荧光定量 PCR 仪(美国应用生物系统公司);Von Frey 疼痛测试棒(美国 DanMic Global 公司);PCR 仪(北京东林昌盛生物科技有限公司);BioTek 酶标仪(美国伯腾仪器有限公司);冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)。卡马西平片(批号 H11O22279,诺华制药);大鼠肿瘤坏死因子- α ($TNF-\alpha$) ELISA Kit(批号 KE10002)、大鼠白细胞介素-1 β ($IL-1\beta$) ELISA Kit(批号 KE00021)均购自武汉三鹰生物技术有限公司;BCA 蛋白浓度测定试剂盒(批号 P0012,上海碧云天生物技术有限公司);CGRP Rabbit pAb(批号 A5542,武汉爱博泰克生物科技有限公司);PVDF 膜(批号 IPVH00010,德国 Merck Millipore 公司);磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶抗体(批号 AF00879,湖南艾方生物科技有限公司);HRP-conjugated 山羊抗小鼠 IgG(批号 GB23302)、HRP-conjugated 山羊抗兔 IgG(批号 GB23303)、山羊抗小鼠二抗(批号 G1214-100UL)均购自 Servicebio。

1.2 方法

1.2.1 药物制备 复方藜芍片由 10 味中药组成,将其熬制、合并提取液,并浓缩后得 85 mL 水提液(含药材 143 g,1 680 mg/mL),每 100 克体质量大鼠 ig 给药 1 mL。中剂量组在此基础上稀释 2 倍即 840 mg/kg,低剂量组依次稀释即 420 mg/kg^[10]。

1.2.2 建模方法 术前禁食 8 h,采用 ip 0.4%戊巴比妥钠(1 mL/100 g)麻醉大鼠。备皮消毒,沿右侧触须垫部上缘处行约 1 cm 切口,分离筋膜、神经,于眶下神经处轻微结扎 2 次,每次相隔约 2 mm^[11]。待大鼠苏醒并在安静环境中稳定 30 min 后,刺激术侧触须垫,大鼠出现躲避、攻击、搔抓面部等阳性反应 1 项或多项时的最小刺激值即机械痛敏阈值(MWT),若 MWT 显著低于术前则可认定造模成功^[12]。

1.2.3 分组及给药 60 只原发性三叉神经痛大鼠随机分为 5 组, 各组 12 只。模型组 ig 同等剂量生理盐水; 卡马西平组根据大鼠体重 ig 20 mg/kg 的 0.1 mL/kg 卡马西平溶液; 复方藜苳片低、中、高剂量组分别按照体重 ig 420、840、1 680 mg/kg 复方藜苳片溶液, 每日 1 次, 持续给药 28 d。

1.2.4 MWT 使用 Von Frey 毛刷在建模前 1 d、当天及术后每天规定时间内刺激大鼠术侧胡须垫区, 从最低的刺激力 (0.008 g) 开始逐渐增大, 每个刺激力以 30~60 s 的间隔重复检测 6 次, 直至大鼠出现 1 项或多项阳性反应, 则认为该刺激实验为阳性, 即该阈值为有效刺激阈值。此时出现阳性反应的最小刺激力为术侧面部 MWT^[12]。

1.2.5 ELISA 检测血清中 TNF- α 和 IL-1 β 炎症因子水平 术后第 29 天麻醉, 各组大鼠于腹主动脉处采血, 3 000 r/min 离心 15 min, 抽取上层血清; 按照试剂盒说明书的操作顺序, 进行各个孔吸光度 (A) 值的测定。

1.2.6 q-PCR 检测三叉神经节中 TNF- α 和 IL-1 β mRNA 表达水平变化 术后第 29 天, 每组随机抽取 6 只大鼠麻醉, 取出术侧三叉神经节; 在研磨组织样本中加入 Trizol 提取总 RNA; 使用逆转录试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA; 采用实时荧光定量 PCR 仪, 获得溶解曲线, 并利用溶解曲线计算出扩增的特异性, 基于 C_t 值, 对照 GAPDH 引物序列, 运用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法得出大鼠三叉神经节中 TNF- α 和 IL-1 β mRNA 表达水平。引物由上海吉凯基因医学科技股份有限公司合成, 引物序列见表 1。

1.2.7 Western blotting 检测三叉神经节中 CGRP 表达 术后第 29 天, 麻醉每组剩余的 6 只大鼠 (q-PCR 每组随机抽取 6 只大鼠后), 取出术侧三叉神经节, 于液氮内冷冻; 称重后将其放入匀浆器中, 随后加入含有 PMSF 的裂解液, 以获得其中的蛋白; 注入

5×Loading buffer, 置于沸水中煮 10 min, 放置于 -80 ℃ 冰箱内; 采用 SDS-PAGE 电泳技术, 使蛋白从凝胶基质转移至合成膜支持物上, 并与 PVDF 膜相结合, 形成印迹; 将 PVDF 膜放入含有 TBST 的抗体孵育盒中, 4 ℃ 过夜, 弃去液体; 加入 TBST 适当稀释的一抗 (1:1 000), 4 ℃ 过夜, 弃去液体; 加入 TBST 稀释的二抗 (1:2 000), 室温孵育 60 min。ECL 曝光成像, 采用 Image J 对图像进行灰度分析并计算出 CGRP 蛋白相对表达水平。

1.2.8 免疫组化 检测大脑纹状体中 p-p38 MAPK 水平 术后第 29 天麻醉, 取术侧大脑纹状体组织于 4% 多聚甲醛中; 使用 PBS 缓冲液清洗组织, 放入固定液中浸泡; 取出组织并依次放入不同浓度的乙醇中脱水、二甲苯溶液中透明, 石蜡包埋制成切片; 将切片浸入 pH 6.0 的柠檬酸盐缓冲液中, 微波炉抗原修复 8 min; 切片放入 0.01 mol/L PBS 溶液中晃动洗涤 3 min×3; 切片浸入 3% H₂O₂×10 min 中阻断内源性过氧化物酶; 滴加 5% 羊血清, 37 ℃ 封闭 20 min; 切片上滴入适当稀释的一抗 (1:100), 置于湿盒内, 4 ℃ 冰箱过夜; 滴加二抗, 置于温箱中 30 min; 使用 DAB 进行显色, 室温孵育 5 min; 浸于苏木素溶液中复染 3 min, PBS 返蓝。脱水透明, 中性树胶封片、显微镜下观察。使用 Image J 软件对切片图像进行累计光密度 (IOD) 分析。

1.3 统计学方法

用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。

2 结果

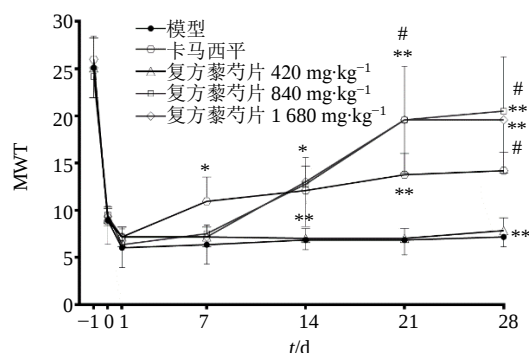
2.1 MWT 变化

术后当天各组大鼠术侧 MWT 与术前相比均显著下降 ($P<0.05$), 大鼠原发性三叉神经痛模型造模成功。与模型组相比, 给药后第 3 天开始, 卡马西平组 MWT 显著增加 ($P<0.05$ 、0.01), 并持续至给药终期, 第 28 天卡马西平组 MWT 值为 14.17; 给药后第 9~11 天开始, 复方藜苳片中、高剂量组 MWT 均明显上升 ($P<0.05$); 与卡马西平组相比, 给药第 17~19 天开始, 复方藜苳片中、高剂量组 MWT 均显著上升 ($P<0.05$), 见图 1。

2.2 血清中 TNF- α 和 IL-1 β 水平变化

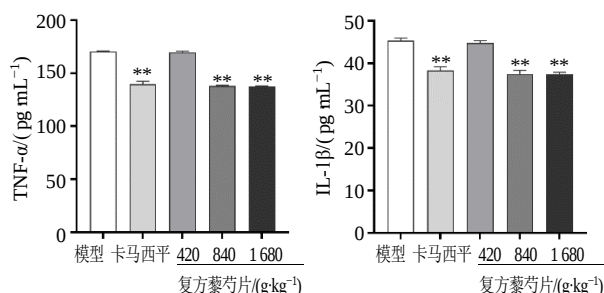
与模型组相比, 卡马西平组、复方藜苳片中、高剂量组血清中 TNF- α 、IL-1 β 水平明显下降 ($P<0.01$), 见图 2。

表 1 引物序列	
Table 1 Sequence of each primer	
引物	序列 (5' → 3')
GAPDH	正: GCAAGTTCAACGGCACAG
	反: GCCAGTAGACTCCACGACAT
TNF- α	正: ATGGGCTCCCTCTCATCAGT
	反: GCTTGGTGGTTTGCTACGAC
IL-1 β	正: TAGCAGCTTTCGACAGTGAGG
	反: CTCCACGGGCAAGACATAGG



与模型组相比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与卡马西平组相比: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ compared with model group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ compared with carbamazepine group.

图 1 各组大鼠术侧面 MWT 变化 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)
Fig. 1 Changes in MWT on surgical side of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)



与模型组相比: ** $P < 0.01$ 。
** $P < 0.01$ compared with model group.

图 2 血清中 $TNF-\alpha$ 和 $IL-1\beta$ 水平变化 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)
Fig. 2 Comparison on $TNF-\alpha$ and $IL-1\beta$ in serum level ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

2.3 三叉神经节中 $TNF-\alpha$ 和 $IL-1\beta$ mRNA 表达水平变化

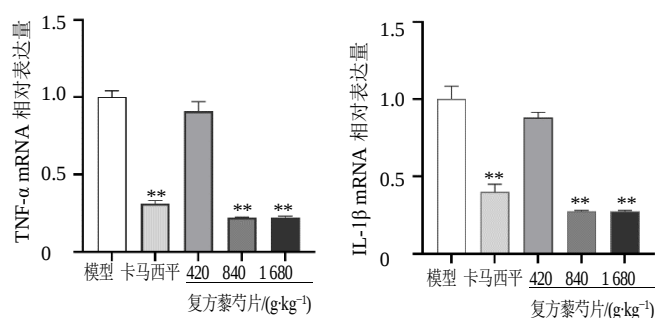
如图 3 所示,与模型组相比,卡马西平组、复方藜苳片中、高剂量组三叉神经节中 $TNF-\alpha$ 和 $IL-1\beta$ mRNA 表达水平显著性降低 ($P < 0.01$)。

2.4 三叉神经节中 CGRP 表达变化

与模型组相比,卡马西平组和复方藜苳片各组三叉神经节 CGRP 表达均明显降低 ($P < 0.01$),见图 4。

2.5 大脑纹状体中 p-p38 MAPK 表达变化

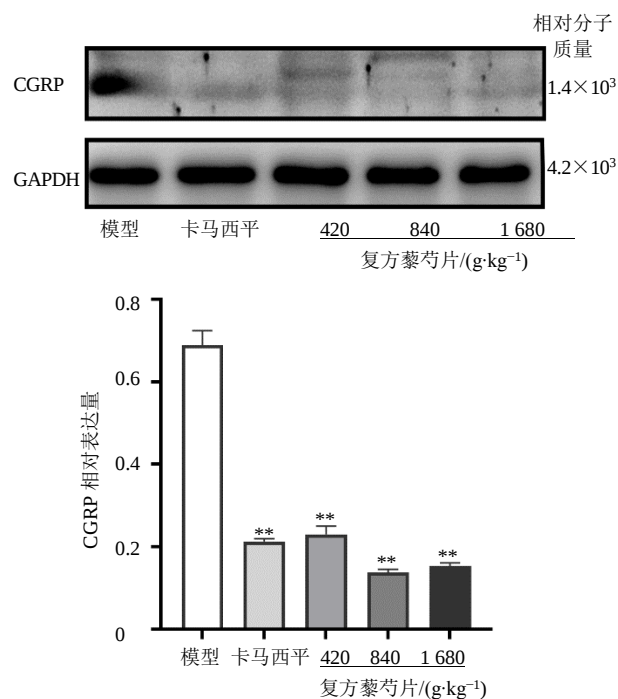
如图 5 所示,大脑纹状体细胞胞浆和细胞核中, p-p38 MAPK 阳性表达为黄色或棕黄色染色。如图 6 所示,模型组阳性染色显著, p-p38 MAPK 抗体明显表达;与模型组相比,复方藜苳片中、高剂量组 p-p38 MAPK 表达显著性下降 ($P < 0.01$)。



与模型组相比: ** $P < 0.01$ 。
** $P < 0.01$ compared with model group.

图 3 术侧三叉神经节中 $TNF-\alpha$ 和 $IL-1\beta$ mRNA 的表达
($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 3 Expression of $TNF-\alpha$ and $IL-1\beta$ mRNA in surgical trigeminal ganglion ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)



与模型组相比: ** $P < 0.01$ 。
** $P < 0.01$ compared with model group.

图 4 术侧三叉神经节中 CGRP 的表达 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)
Fig. 4 Expression of CGRP in surgical trigeminal ganglion ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

3 讨论

三叉神经痛是最常见的脑神经疾病,疼痛发作具有区域性、单侧性、剧烈性、频率高度特异性以及间歇性等特点,其间隔从几秒至几年不等,但随着时间的推移将逐渐缩短^[13]。复方藜苳片由 10 味中药联合组成,诸药配合具有活血化瘀、镇痛镇静、平肝潜阳、解痉的作用。复方藜苳片在临床中应用

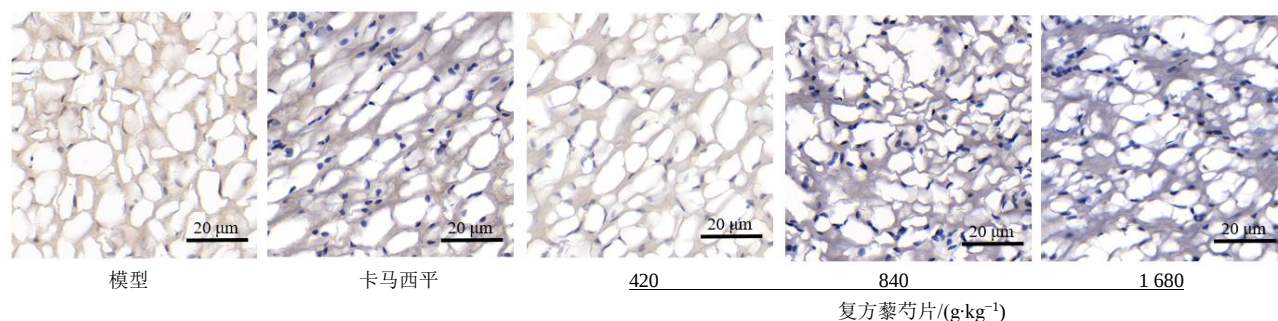
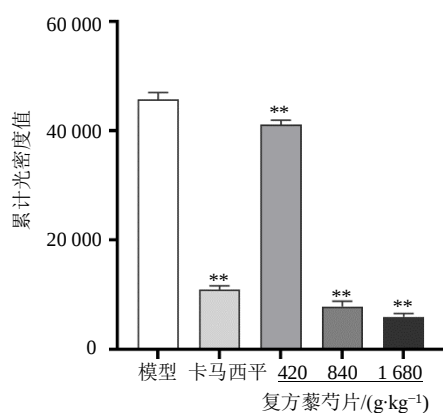


图 5 纹状体中 p-p38MAPK 表达 (×40)

Fig. 5 Expression of p-p38 MAPK expression in the striatum (×40)

与模型组相比: ** $P < 0.01$ 。** $P < 0.01$ compared with model group.图 6 纹状体中 p-p38 MAPK 表达 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)Fig. 6 Expression of p-p38 MAPK expression in the striatum ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

多年,能有效减轻偏头痛的疼痛程度和发作频率,且高达 79.7%的有效率和较低的不良反应率^[14],彰显了复方藜苳片较好的治疗效果。

原发性三叉神经痛具体的发病机制尚不完全明确。病理生理学假说认为,原发性三叉神经痛是由于脑干附近的三叉神经感觉根被血管近端压迫所导致。神经根的进入区被认为是易发生脱髓鞘的脆弱区域,而血管压迫可能启动局灶性脱髓鞘和再髓鞘化过程^[15-16]。临床研究表明,原发性三叉神经痛与症状侧神经受血管压迫并伴有形态学改变存在一定的关联性,而在无症状侧少见^[17]。故本实验采用慢性压迫性损伤眶下神经法建立大鼠原发性三叉神经痛模型,模拟临床三叉神经受压迫而引起痛觉超敏的表现,并定时测定术侧大鼠 MWT。研究发现:建模前 1d,各组大鼠 MWT 处于较高水平且无统计学差异。模型组随着时间的延长,大鼠面部疼痛加剧,导致机械痛阈急剧下降。而建模后第 3 天开始,卡

马西平组大鼠 MWT 与模型组相比显著性上升。复方藜苳片中、高剂量治疗后,大鼠的 MWT 升高,说明复方藜苳片中、高剂量可以改善大鼠原发性三叉神经痛病理症状。

张学智等^[18]研究发现,三叉神经痛患者部分髓鞘受压迫后变薄,并在三叉神经病变中产生炎症反应,进而引起炎症细胞浸润等。炎症细胞大量聚集于神经组织以及炎症因子过度表达,可影响神经病理性疼痛的疼痛程度^[19]。TNF- α 是炎症反应的起始因子,主要由巨噬细胞和淋巴细胞分泌,存在于中枢系统和周围神经系统中。TNF- α 具有极强的炎症作用,可通过促进 Th1 细胞释放 IL-1 β 、IL-6 等促炎因子,抑制 IL-10 等抗炎因子的释放,加剧神经组织的敏感性,并激活炎症细胞,参与神经性疼痛的发生发展,导致患者出现疼痛难忍和痛觉过敏的现象^[20-21]。IL-1 β 是一种强效的促炎细胞因子,主要由单核-巨噬细胞分泌,也可通过自分泌和旁分泌的方式促进自身的释放。IL-1 β 可促进 5-羟色胺、P 物质等释放,与致痛物质共同作用,使得疼痛长期存在^[22]。大量炎症介质的释放会触发并维持中枢敏化,提升兴奋性神经递质的释放和降低抑制性突触传递,产生痛觉过敏,并进一步促进外周敏化^[23]。本研究结果发现,与卡马西平组相比,模型组大鼠血清和三叉神经节中 TNF- α 、IL-1 β 表达显著性上升,提示炎症因子在原发性三叉神经痛的发生发展中发挥重要作用。复方藜苳片中、高剂量治疗后大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 水平以及三叉神经节中 TNF- α 、IL-1 β mRNA 相对表达量显著降低,提示复方藜苳片可通过抑制过度表达的炎症因子,对原发性三叉神经痛大鼠产生镇痛作用。

三叉神经末梢中含有多种免疫细胞,如巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞等,当受到致病因素刺激

后, 此类细胞通过大量分泌 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 等炎症因子^[24], 造成神经细胞炎性损伤, 还能诱导脊髓后角释放致痛炎性介质 CGRP 等^[25], 产生痛觉过敏。研究表明, 三叉神经痛模型大鼠血清中 CGRP 浓度明显上升, 说明 CGRP 与三叉神经痛密切相关^[26]。CGRP 是一种具有传递痛觉信息和强烈舒张血管的神经肽, 其介导神经源性炎症并与相关炎症介质及细胞因子相互作用, 参与神经病理性疼痛的发生^[27]。研究表明, CGRP 在向中枢神经系统传导痛觉和痛觉过敏的过程中发挥关键性作用^[28]。CGRP 通过诱导胶质细胞以及三叉神经细胞中 P2X_3 、 p38 MAPK 等的表达水平, 促使中枢神经系统过敏持续存在, 起到伤害性递质的作用, 同时通过促炎引起外周敏化, 诱导疼痛产生^[29]。本实验研究显示, 通过复方藜苁片治疗后三叉神经节中 CGRP 表达含量显著降低, 表明复方藜苁片可能通过下调三叉神经节中 CGRP 水平, 达到降低痛觉传递和痛觉增敏的效果。

p38 MAPK 为细胞内信号分子, 主要分布于胞浆中, 被应激因素如炎症因子、机械损伤等刺激激活后, 转移至细胞核内, 其通过诱导多种胞内反应参与神经性疼痛和其他慢性疼痛的发生发展^[5]。当 p38 MAPK 信号通路被激活后, 炎症因子的生成增多, p38 MAPK 表达量显著上升并发生磷酸化生成 p-p38 MAPK ^[30], 主要表达于细胞核、细胞质及纹状体中特有的斑片状结构。 p-p38 MAPK 过度表达在中枢神经系统中会导致炎症反应加重、神经细胞坏死、组织水肿等负性损伤。本实验研究显示, 与模型组相比, 复方藜苁片中、高剂量治疗后大鼠大脑组织纹状体中 p-p38MAPK 阳性表达显著性降低。

综上所述, 复方藜苁片对原发性三叉神经痛具有一定的治疗效果, 可显著提升 MWT, 减轻机体炎症反应, 降低 CGRP 和 p-p38MAPK 表达水平, 为临床上治疗原发性三叉神经痛提供科学参考和理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘荣光, 王运良. 三叉神经痛的治疗研究进展 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(14): 1530-1534.
- [2] 李升, 向红, 黄玉珊, 等. 奥卡西平治疗原发性三叉神经痛的 Meta 分析 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(24): 7156-7158.
- [3] 张嘉莹, 王志强, 杨秀春, 等. 微血管减压术联合感觉根部分切断术对原发性三叉神经痛患者疼痛评分、生活质量及睡眠状况的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(2): 329-332.
- [4] 曹腾腾, 叶蕾, 郑海霞. 扳机点注射 A 型肉毒杆菌毒素联合活血通络胶囊治疗原发性三叉神经痛疗效及对血浆 CGRP、SP、 IL-6 、 $\text{IL-1}\beta$ 水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(30): 3328-3331.
- [5] 刘雨, 崔曼曼, 张越, 等. p38 信号通路在三叉神经痛 ION-CCI 模型大鼠中的研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(6): 894-897.
- [6] 吴川杰, 陈晨, 谢南昌, 等. 经典三叉神经痛研究进展 [J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10(2): 148-150.
- [7] 林洁洁, 陈炜, 何乾超, 等. 三叉神经痛中医治疗进展 [J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(7): 160-161.
- [8] 薛雨, 邹澍宣. 中医治疗三叉神经痛的临床经验 [J]. 当代医药论丛, 2020, 18(5): 191-192.
- [9] 吴艳敏, 王凯, 罗卫. 近三年中医治疗三叉神经痛研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(5): 987-991.
- [10] 杨建梅, 邓海燕, 李坤, 等. 复方藜苁片通过阻断 JAK2/STAT3 通路抑制皮层神经炎症改善硝酸甘油致大鼠慢性偏头痛 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(12): 2224-2230.
- [11] 张瑶, 刘亚军, 李芳, 等. 三叉神经痛模型大鼠的三叉神经节中 JAK/STAT3 通路的活化 [J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(10): 1487-1490.
- [12] 朱大卫, 崔曼曼, 张越, 等. ION-CCI 模型大鼠三叉神经节中 IL-17 变化 [J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(4): 524-527.
- [13] 王晨晖, 赵睿, 冉德伟, 等. 三叉神经痛诊疗新进展 [J]. 临床神经病学杂志, 2019, 32(5): 390-393.
- [14] 徐新春, 赵海燕, 张慧, 等. “颅痛饮”治疗偏头痛 110 例临床观察 [J]. 江苏中医药, 2013, 45(4): 35-36.
- [15] 崔艳魁, 程鹏, 刘玉川, 等. 微血管减压与感觉根部分切断治疗三叉神经痛效果评价 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(3): 181-186.
- [16] 荣道建, 张海波, 姜雪, 等. 神经导航下经皮选择性半月神经节射频热凝治疗三叉神经痛 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(8): 612-615.
- [17] Müller S, Khadhraoui E, Khanafer A, et al. Differentiation of arterial and venous neurovascular conflicts estimates the clinical outcome after microvascular decompression in trigeminal neuralgia [J]. BMC Neurol, 2020, 20(1): 279.
- [18] 张学智, 苏旭, 张永豪, 等. 三叉神经痛周围支神经阻滞的研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(3): 558-560.
- [19] 陈亚男, 刘汉福, 肖朝江, 等. 鞍叶羊蹄甲对三叉神经痛模型大鼠的镇痛作用 [J]. 中成药, 2022, 44(6): 1970-1973.
- [20] 沈秉正, 高翔, 吴杰, 等. 抗病毒药物治疗对带状疱疹

- 患者血清细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-18 和 TNF- α 的影响 [J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2017, 11(4): 326-329.
- [21] 代景娜, 王琳琳, 付利然. 针灸疗法对带状疱疹后遗神经痛患者血清细胞因子和疼痛因子水平的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(7): 1292-1297.
- [22] Drolet M, Brisson M, Schmader K, et al. Predictors of postherpetic neuralgia among patients with herpes zoster: A prospective study [J]. *J Pain*, 2010, 11(11): 1211-1221.
- [23] 宋佳男, 于海波, 刘玉梅. 神经病理性疼痛的治疗和药物发现现状 [J]. 药科学报, 2021, 56(3): 679-688.
- [24] 罗向霞, 张定华, 史晓伟, 等. 糖网康对非增殖期糖尿病视网膜膜功能保护作用的实验研究 [J]. 西部中医药, 2014, 27(8): 11-13.
- [25] Lee S N, Chhablani J, Chan C K, et al. Characterization of microaneurysm closure after focal laser photocoagulation in diabetic macular edema [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155(5): 905-912.
- [26] 刘小健, 王志剑, 魏建梅, 等. 大鼠三叉神经痛模型射频前后血清中 CGRP 浓度的变化 [J]. 江西医药, 2017, 52(10): 979-980.
- [27] 郭兴婧, 刘小菊, 韩晓春, 等. 降钙素基因相关肽在神经病理性疼痛产生的调节作用 [J]. 解剖科学进展, 2022, 28(4): 502-505.
- [28] 郜丽琴. 降钙素基因相关肽和 P 物质在原发性三叉神经痛发病机制中的作用 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [29] Lin Q, Wu J, Willis W D. Effects of protein kinase a activation on the responses of primate spinothalamic tract neurons to mechanical stimuli [J]. *J Neurophysiol*, 2002, 88(1): 214-221.
- [30] 沈奎亚, 刘梅, 吴新安. IL-17 与 TNF- α 对 HaCaT 细胞 IL-17R、p-p38 MAPK 和炎症因子表达的影响 [J]. 安徽医药, 2016, 20(7): 1292-1295.

[责任编辑 金玉洁]