

• 实验研究 •

阿咖酚散对疱疹病毒后遗神经痛大鼠模型的改善作用及对 JAK2/STAT3 信号通路的影响

李咏华¹, 曾利杰¹, 汤禹嘉¹, 朱岁华¹, 黄芷茵¹, 周洁¹, 欧阳梅¹, 吴锦云¹, 陈晓纯¹, 王启鹏², 彭子伦², 戴卫平^{2*}, 孟君^{1*}

1. 广州白云山医药集团股份有限公司 白云山何济公制药厂, 广东 广州 510410

2. 广州医药研究总院有限公司, 广东 广州 510240

摘要: **目的** 探讨阿咖酚散对疱疹病毒后遗神经痛模型大鼠的镇痛作用, 并研究其可能的作用机制。**方法** 通过大鼠胫骨神经注射人疱疹病毒 1 型诱导神经痛模型。造模成功后, 将大鼠随机分为对照组、模型组、普瑞巴林组 (27 mg/kg)、阿咖酚散 (52、105、210 mg/kg) 组。通过测定机械缩足阈值及热板舔足次数评估痛行为学变化。酶联免疫吸附测定法检测大鼠血清中白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、P 物质 (SP) 水平; HE 染色检测脊髓组织病理学变化; 采用实时荧光定量 PCR 法检测神经痛模型大鼠脊髓组织中 Janus 激酶 2 (JAK2)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、降钙素基因相关肽 (CGRP)、巨噬细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) mRNA 表达水平。**结果** 与模型组比较, 给药第 3 天, 阿咖酚散 52、210 mg/kg 组痛阈值显著升高; 给药第 5 天, 阿咖酚散各剂量组痛阈值显著上升 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与模型组比较, 给药第 3 天, 阿咖酚散各剂量组大鼠舔足次数显著减少; 给药第 5 天, 阿咖酚散 210 mg/kg 组大鼠舔足次数显著减少 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与模型组相比, 阿咖酚散 105、210 mg/kg 组动物脊髓病理评分显著下降 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与模型组比较, 阿咖酚散各剂量组大鼠血清 TNF- α 水平显著降低, 阿咖酚散 105、210 mg/kg 组大鼠血清 SP 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与模型组比较, 阿咖酚散各剂量组 CGRP、MCP-1 mRNA 表达显著降低, 阿咖酚散 105、210 mg/kg 组 STAT3 mRNA 表达显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 阿咖酚散对疱疹后神经痛模型大鼠具有明确的镇痛作用, 其机制可能与下调疼痛相关基因表达, 抑制神经系统的局部炎症反应和神经损伤, 从而干预神经敏化过程有关。

关键词: 阿咖酚散; 疱疹后神经痛; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; P 物质; Janus 激酶 2; 信号转导和转录激活因子 3; 降钙素基因相关肽; 巨噬细胞趋化蛋白-1

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)09-2469-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.09.001

Effect of Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder on herpes virus-induced pain rat model and its influence on the JAK2/STAT3 signaling pathway

LI Yonghua¹, ZENG Lijie¹, TANG Yujia¹, ZHU Suihua¹, HUANG Zhiyin¹, ZHOU Jie¹, OUYANG Mei¹, WU Jinyun¹, CHEN Xiaochun¹, WANG Qipeng², PENG Zilun², DAI Weiping², MENG Jun¹

1. Baiyunshan Hejigong Pharmaceutical Factory, Guangzhou Baiyunshan Pharmaceutical Holdings Co., Ltd., Guangzhou 510410, China

2. Guangzhou General Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Guangzhou 510240, China

Abstract: Objective To investigate the analgesic effect of the Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder on rat models of postherpetic neuralgia, and to explore its potential mechanisms of action. **Method** The rat sciatic nerve was injected with human herpesvirus type 1 to establish a model of neuropathic pain. After successful modeling, the rats were randomly divided into the control group, the model control group, the pregabalin group (27 mg/kg), and Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder (52, 105, 210 mg/kg) groups. The changes in pain behavior were evaluated by measuring the mechanical withdrawal threshold and the number of paw licking on the hot plate. The levels of IL-6, TNF- α , and SP in the rat serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The pathological

收稿日期: 2026-03-19

作者简介: 李咏华, 制药高级工程师, 博士, 研究方向为药物研发和质量体系建设。E-mail: liyonghua@byshjg.com

*通信作者: 戴卫平, 博士, 研究方向为药物研发。E-mail: daiweiping@gpri.com.cn

孟君, 制药高级工程师, 博士, 研究方向为药物研发和科研管理。E-mail: mengjun@byshjg.com

changes of the spinal cord tissue were detected by HE staining, and the mRNA expression levels of *JAK2*, *STAT3*, *CGRP*, and *MCP-1* in the spinal cord tissue of the neuropathic pain model rats were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. **Result** Compared with the model group, on the 3rd day after administration, the pain threshold in the Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder (52 and 210 mg/kg) groups was significantly increased, on the 5th day after administration, the pain threshold in all dose groups of Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder was significantly increased ($P < 0.05, 0.01$). Compared with the model group, on the 3rd day after administration, the number of paw licking in all dose groups of Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder in rats was significantly reduced, on the 5th day after administration, the number of paw licking in the Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder 210 mg/kg group in rats was significantly reduced ($P < 0.05, 0.01$). Compared with the model group, the spinal cord pathological scores of the animals in the Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder (105 and 210 mg/kg) significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$). Compared with the model group, the serum TNF- α levels of the rats in each dose group of Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder significantly decreased, and the serum SP levels of the rats in the Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder 105 and 210 mg/kg groups were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$). Compared with the model group, the mRNA expressions of *CGRP* and *MCP1* in each dose group of Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder were significantly decreased, and the *STAT3* mRNA expression in the Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder 105 and 210 mg/kg groups were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder has a definite analgesic effect on rats with herpes-induced post-neuralgia pain. The mechanism may be related to the down-regulation of pain-related gene expression, inhibition of local inflammatory responses and nerve damage in the nervous system, thereby interfering with the process of nerve sensitization.

Key words: Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder; postherpetic neuralgia; IL-6; TNF- α ; SP; JAK2; STAT3; CGRP; MCP1

神经病理性疼痛是全球性的重大公共卫生挑战,其患病率估计高达 17%,不仅导致患者生活质量严重下降,也带来了巨大的社会经济负担^[1]。在众多神经病理性疼痛类型中,疱疹后神经痛因其高发病率与治疗难度而备受关注。疱疹后神经痛作为带状疱疹最常见的并发症,在皮损愈合后,高达 30% 的患者会遭受持续数月乃至数年的剧烈疼痛,其性质常被描述为烧灼样、电击样或刀割样,对患者的身心健康构成长期且严重的威胁^[2]。目前,针对这神经痛的一线药物治疗遵循多模式镇痛原则,常用药物包括非甾体抗炎药、三环类抗抑郁药(如阿米替林)、钙通道 $\alpha 2-\delta$ 配体类药物(如加巴喷丁、普瑞巴林)以及阿片类药物^[3]。传统非甾体抗炎药主要针对炎症介质,对神经病理性疼痛中枢敏化等核心机制作用有限,且长期应用可导致胃肠道出血、心血管事件等风险显著增加^[4]。阿片类药物虽具强效镇痛作用,但鉴于其固有的成瘾性、滥用潜力以及便秘、呼吸抑制等不良反应,通常仅限于其他治疗无效时的短期或二线使用^[5]。因此,临床实践中迫切需要探索起效相对迅速、耐受性良好且易于获取的替代或辅助镇痛策略。

阿咖酚散包含阿司匹林(乙酰水杨酸)、对乙酰氨基酚和咖啡因。该复方设计蕴含多靶点协同镇痛的药理学思路:阿司匹林与对乙酰氨基酚均通过抑制环氧化酶(COX)活性,减少前列腺素等致痛物质的合成与释放,从而发挥抗炎和镇痛作用;咖啡

因则作为中枢神经兴奋剂,不仅可能通过收缩脑血管缓解伴随性头痛,多项研究证实其能显著增强阿司匹林和对乙酰氨基酚的镇痛效果,其机制可能涉及腺苷受体拮抗,从而增强下行疼痛抑制通路的活性^[6]。基于上述背景与现有治疗的局限,本研究旨在通过规范的临床前动物实验,评估阿咖酚散对疱疹后神经痛的镇痛疗效并探索其潜在作用机制。研究通过建立大鼠疱疹病毒诱导的神经痛模型,系统观察阿咖酚散对模型动物机械性痛阈、热痛反应潜伏期及疼痛相关行为的影响;并进一步检测其对血清炎症因子水平及神经组织内疼痛相关基因表达的调控作用。本研究旨在从动物行为学与分子层面为阿咖酚散的镇痛效果提供实验证据,并为其在神经病理性疼痛治疗中的潜在应用提供机制依据。

1 实验材料

1.1 实验动物与细胞

人疱疹病毒 1 型(HHV-1, ATCC VR-733, 美国 ATCC),非洲绿猴肾细胞(VERO 细胞,武汉普诺赛生命科技有限公司)。100 只 SPF 级 SD 大鼠,雌性,4~6 周龄,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(粤)2022-0063。饲养于广州医药研究总院有限公司动物房。饲养条件为室温 20~25 °C,相对湿度 50%~60%,12 h/12 h 明暗循环,大鼠自由饮食和饮水。本研究符合实验动物管理(伦理)委员会相关要求并审批通过(IACUC-2025(3)074)。

1.2 主要试剂

阿咖酚散(广州白云山医药集团股份有限公司白云山何济公制药厂,批号 K1644);普瑞巴林胶囊(辉瑞制药有限公司,规格 75 mg/粒,批号 8184964)。白细胞介素-6(IL-6)Elisa 试剂盒、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)Elisa 试剂盒、P 物质(SP)Elisa 试剂盒(黄石市艾恩斯生物科技有限公司,批号 202508);SYBR Green Pro TagHS 预混型 qPCR 试剂盒(湖南艾科瑞生物工程有限公司,批号 A7A0701);Prime Script RT reagent kit withgpoA Eraser(Takara 公司,批号 A010152A);超纯 RNA 提取试剂盒(康为世纪生物科技股份有限公司,批号 17525)。人疱疹病毒 1 型(HHV-1,ATCC VR-733,美国 ATCC)

1.3 主要仪器

YLS-6B 智能热板仪(济南益延科技发展有限公司);电子测痛仪(北京众实有限公司);e-VF Electric Von Frey 电子测痛仪(Ugo basile);足底热刺激仪(北京众实有限公司);ASP300S 脱水机(德国 Leica 公司);TEC-2800-M 自动组织包埋机(江苏常州市郝思琳医用仪器有限公司);CX43 光学显微镜(日本 OLYMPUS 公司);T100 PCR 基因扩增仪(美国 Bio-Rad Laboratories 公司);FQD-96A 荧光定量 PCR 检测系统(为杭州博日科技有限公司)。

2 方法

2.1 动物模型建立、分组和给药

选取检疫合格的 SD 大鼠模型按照参考文献报道方法^[7],将宿主细胞 VERO 接种于培养瓶中,当细胞融合度达到 70%~80%时弃去培养基,用细胞 2 次,然后加入 1 mL HHV-1 病毒至 T25 培养瓶中,培养箱孵育,当 80%~100%细胞肿胀变圆,细胞间隙增大,细胞核固缩或破裂,严重时细胞部分或完全脱落时,停止培养,采取反复冻融法,使细胞破裂,4 000 r/min 离心 10 min,收集上清(病毒接种液)分装于冻存管中,超低温保存、备用。

模型组大鼠采用注射器于胫骨神经处注入 50 μ L 病毒接种液,对照组注射等体积的 0.9%氯化钠注射。造模第 3 天,对模型组大鼠进行缩足痛阈值检测、热板检测,痛阈值异常可判定为造模成功,选取造模成功的动物按痛阈值随机分为模型组、普瑞巴林胶囊(27 mg/kg)组、阿咖酚散(52、105、210 mg/kg)组,每组 12 只。各组大鼠按体表面积折算的等效剂量比率表,换算系数为 0.018,换算成

大鼠等效剂量为 105 mg/kg,临床 1/2 倍等效剂量为 52 mg/kg,临床 2 倍等效剂量为 210 mg/kg。普瑞巴林日用量为 300 mg/d,折算至大鼠等效剂量为 27 mg/kg。各组大鼠连续 ig 给药 5 d,分别于给药 3、5 d 进行机械缩足反应和热板检测。实验结束后,麻醉动物进行腹主动脉采血,解剖并取脊髓组织冻存于-80 $^{\circ}$ C 冰箱或固定于多聚甲醛,用于后续检测。

2.2 检测指标

2.2.1 机械缩足反应阈值 对大鼠进行机械性缩足反射阈值检测,评价大鼠的疼痛反应。置大鼠于透明的有机玻璃箱中,底为铁丝网,实验前使动物适应 10 min。使用电子测痛仪由下往上垂直刺激大鼠足底光滑皮肤,逐渐加大刺激强度,当大鼠展现出明显的足部退缩反应或开始舔舐受刺激的脚趾时,并记录下此时所施加的刺激强度值,即为大鼠的机械痛阈值。

2.2.2 热板检测 对大鼠进行热板检测评价大鼠的疼痛反应:采用智能热板仪,设置温度为(55.0 $\pm$ 0.5) $^{\circ}$ C,将大鼠置于热板上 60 s,记录大鼠舔足次数。

2.2.3 脊髓组织病理学观察 取大鼠脊髓组织固定于多聚甲醛 24 h,组织切片常规脱水、石蜡包埋、切片,切片脱蜡、脱水、苏木染液和伊红染液染色,脱水,二甲苯透明,以中性树胶封片,光学显微镜下观察脊髓病理学改变。基于以下 4 方面进行病理程度评分:①神经元萎缩、变性、坏死;②小胶质细胞弥漫性增生;③炎细胞浸润;④白质脱髓鞘、软化。各项评分按程度评 0~4 分,病理学评分为各项评分之和^[8]。

2.2.4 酶联免疫吸附测检测血清炎症因子水平和疼痛物质检测 大鼠经异氟烷吸入麻醉后腹主动脉取血,离心取血清。按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作,检测大鼠血清中 TNF- α 、IL-6、SP 的水平。

2.2.5 脊髓组织匀浆中炎症和疼痛相关基因 mRNA 水平检测 取动物的冻存脊髓组织,按照试剂盒说明书进行 RNA 提取操作,对 RNA 进行逆转录,最后进行 RT-PCR 荧光定量分析 Janus 激酶 2(JAK2)、信号转导和转录激活因子 3(STAT3)、降钙素基因相关肽(CGRP)、巨噬细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平。每个样品设 3 个复孔,以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目的基因相对表达量。引物序列 JAK2(正向:CGGGAAGGCCGATGTTCT,反向:TCACCATTCT

GATGTGCAGGA); *STAT3* (正向: AAGTATTGTCG CCCCAGAG, 反向: ACATCGGCAGGTCAATGG TA); *CGRP* (正向: GCTGCCAGATCAAGAGTC A, 反向: TCCCTGAGCAGGAACCTCAG); *GAPDH* (正向: ACGGGAACCCATCACCATC, 反向 CCA CGACATACTCAGCACCA); *MCPI* (正向: CCAG AAACCAGCCAACTCTCA, 反向: ACAGCACGTG GATGCTACAG)。

2.3 统计学方法

统计所用软件为 SPSS 23.0。结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA) 进行统计分析, 进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验, 方差不齐选用 Kruskal-Wallis 检验。

3 结果

3.1 阿咖酚散对带状疱疹神经痛大鼠机械缩足痛阈值影响

如表 1 所示, 与模型组比较, 给药第 3 天, 阿咖酚散 52、210 mg/kg 组痛阈值显著升高; 给药第 5 天, 阿咖酚散各剂量组痛阈值显著上升 ($P < 0.05$)。

表 1 阿咖酚散对带状疱疹后神经痛模型大鼠缩足痛阈值的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 1 Effect of Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder on the withdrawal pain threshold of rats with herpes zoster postherpetic neuralgia model ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	痛阈值	
		给药第 3 天	给药第 5 天
对照	—	36.1±9.2	36.6±9.5
模型	—	22.8±6.6**	23.0±5.4**
普瑞巴林	27	37.7±13.1 ^{##}	33.8±13.3 [#]
阿咖酚散	52	31.6±9.1 [#]	36.8±17.8 [#]
	105	30.4±10.3	32.2±9.6 [#]
	210	33.1±11.7 [#]	32.9±12.6 [#]

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ 。
^{**} $P < 0.01$ vs control group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs model group.

表 3 阿咖酚散对带状疱疹后神经痛模型大鼠炎症因子的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)
Table 3 Effects of Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder on inflammatory factors in rats with post-herpetic neuralgia model ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	SP/(ng·mL ⁻¹)
对照	—	55.5±17.8	92.6±32.2	2.84±1.20
模型	—	72.3±19.2	188.0±85.0**	5.44±1.05**
普瑞巴林	27	70.8±31.3	97.1±28.5 ^{##}	4.11±1.75 [#]
阿咖酚散	52	68.1±19.3	113.2±42.3 [#]	4.19±2.60
	105	65.5±25.1	97.1±27.2 ^{##}	3.79±1.05 [#]
	210	67.4±17.4	99.0±32.2 ^{##}	3.31±1.18 ^{##}

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ 。
^{**} $P < 0.01$ vs control group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs model group.

3.2 阿咖酚散对带状疱疹神经痛大鼠热痛影响

如表 2 所示, 与模型组比较, 给药第 3 天, 阿咖酚散各剂量组大鼠舔足次数显著减少 ($P < 0.05$ 、0.01); 给药第 5 天, 阿咖酚散 210 mg/kg 组大鼠舔足次数显著减少 ($P < 0.05$)。

表 2 阿咖酚散对带状疱疹后神经痛模型大鼠舔足次数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 2 Effect of Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder on the licking frequency of hind paws in rats with herpes zoster postherpetic neuralgia model ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	舔足次数	
		给药第 3 天	给药第 5 天
对照	—	12.0±3.4	10.3±3.1
模型	—	20.6±2.8**	20.0±2.8**
普瑞巴林	27	13.8±3.5 ^{##}	15.3±4.5 ^{##}
阿咖酚散	52	17.1±5.2 [#]	16.8±5.9
	105	13.8±3.2 ^{##}	17.2±4.0
	210	16.4±2.9 ^{##}	16.3±3.5 [#]

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ 。
^{**} $P < 0.01$ vs control group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs model group.

3.3 阿咖酚散对带状疱疹神经痛大鼠炎症因子的影响

如表 3 所示, 与模型组比较, 阿咖酚散各剂量组大鼠血清 TNF-α 水平显著降低, 阿咖酚散 105、210 mg/kg 组大鼠血清 SP 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01)。

3.4 阿咖酚散对带状疱疹神经痛模型大鼠脊髓组织病理改变的影响

如图 1 和表 4 所示, 脊髓组织病理学观察显示, 对照组脊髓结构正常, 未见病理性损伤改变。模型组呈现重度病毒性神经损伤改变, 表现为灰质神经元显著减少、萎缩、变性、坏死, 胶质细胞弥漫性增生, 白质广泛脱髓鞘伴局灶性软化, 间质炎细胞

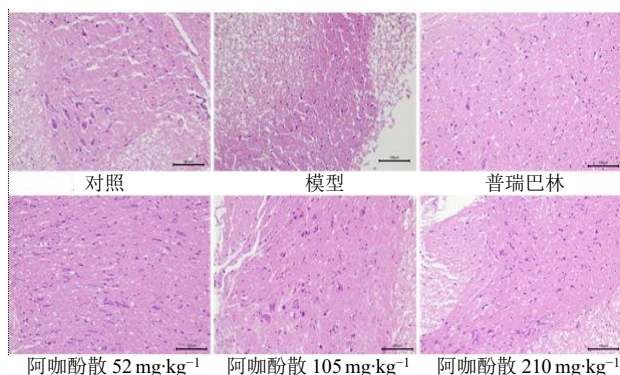


图 1 阿咖酚散对疱疹病毒神经痛模型大鼠脊髓病理改变的影响 ($\times 200$)

Fig. 1 Effect of Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder on the pathological changes of the spinal cord in rats with herpes virus-induced neuralgia model ($\times 200$)

表 4 阿咖酚散对疱疹病毒神经痛模型大鼠脊髓病理改变评分的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 4 Effect of Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder on the spinal cord pathological changes score of rats with herpes virus neuralgia model ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	病理评分
对照	—	0.00 ± 0.00
模型	—	10.38 ± 1.41**
普瑞巴林	27	5.38 ± 1.51###
阿咖酚散	52	7.63 ± 1.06
	105	6.63 ± 1.30#
	210	5.25 ± 1.49###

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ### $P < 0.01$ 。

** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ### $P < 0.01$ vs model group.

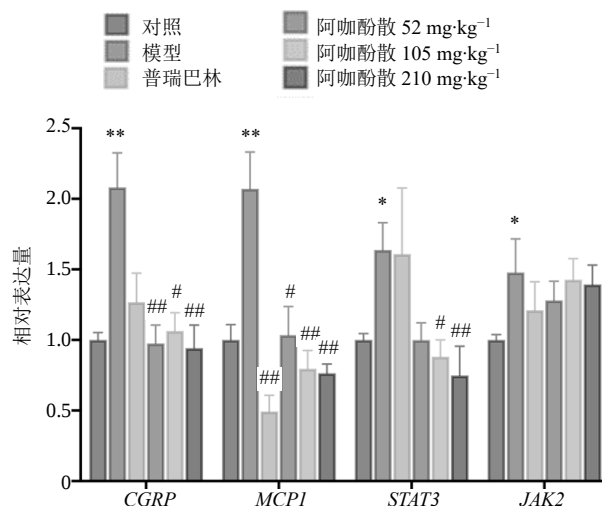
浸润。阿咖酚散各剂量组脊髓损伤均明显减轻, 仅呈轻度病毒性神经损伤改变, 表现为神经元数量轻度减少, 偶见变性及坏死, 胶质细胞增生和脱髓鞘程度显著减轻, 炎细胞浸润轻微或未见。与模型组相比, 阿咖酚散 105、210 mg/kg 组动物脊髓病理评分显著下降 ($P < 0.05$ 、0.01)。

3.5 阿咖酚散对带状疱疹神经痛模型大鼠炎症和疼痛相关基因表达的影响

如图 2 所示, 与模型组比较, 阿咖酚散各剂量组 CGRP、MCP1 mRNA 表达均显著降低, 阿咖酚散 105、210 mg/kg 组 STAT3 mRNA 表达显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01)。

4 讨论

本研究在动物实验层面系统评估了经典复方阿咖酚散对疱疹后神经痛的治疗潜力。疼痛行为学



与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ### $P < 0.01$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ### $P < 0.01$ vs model group.

图 2 阿咖酚散对疱疹病毒神经痛模型大鼠脊髓组织基因水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 2 Effect of Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder on the gene expression levels in the spinal cord tissue of rats with herpes virus-induced neuralgia model ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

结果证实, 阿咖酚散能有效逆转模型动物的机械性及热痛觉超敏, 其镇痛效力与阳性对照药相当。病理结果证实, 阿咖酚散能有效逆转模型动物的脊髓重度病毒性神经损伤改变, 其效力与阳性对照药相当。深入分析其可能机制发现, 该药的疗效不仅与其核心组分已知的抗炎特性有关, 更可能通过调控神经系统的炎症信号通路与神经肽表达, 干预神经病理性疼痛的关键病理环节。这为重新审视这一传统复方药物在疼痛管理中的作用提供了新的实验依据。

神经病理性疼痛的治疗始终是临床的挑战, 现有一线药物常因疗效不足、不良反应显著或价格昂贵而限制了其长期应用^[9]。本研究结果显示, 阿咖酚散在疱疹后神经痛模型中展现出与普瑞巴林相似的镇痛效果。这一发现具有重要意义。阿咖酚散作为一种普及、经济的非处方药, 其潜在的镇痛效果提示, 对于部分无法耐受或负担一线治疗的患者, 或可作为有效的补充或替代选择。其多组分特性可能构成一种“多靶点”策略: 阿司匹林通过不可逆抑制 COX-1 和 COX-2 发挥抗炎、抗血小板作用; 对乙酰氨基酚则主要通过中枢机制发挥解热镇痛作用; 而咖啡因已被多项研究证实能增强镇痛药

的疗效^[10]。这种协同作用可能是其在神经痛模型中表现优越的原因之一。

本研究的机制探索部分,揭示了阿咖酚散的作用可能超越了单纯的急性抗炎。神经病理性疼痛的核心机制涉及外周和中枢敏化,其中神经炎症扮演了关键角色^[11]。本研究数据显示,阿咖酚散治疗显著降低了模型动物血清中关键的促炎细胞因子 TNF- α 和神经肽 P 物质的水平。TNF- α 可直接激活和敏化感觉神经元^[12],而 P 物质是痛觉传递和神经源性炎症的核心介质^[13]。这表明阿咖酚散可能通过其抗炎组分,系统性地调节了与疼痛维持相关的炎症微环境。

更为关键的是,阿咖酚散能有效下调脊髓组织中多个神经炎症与疼痛敏化相关基因的 mRNA 水平。JAK2/STAT3 信号通路不仅是介导胶质细胞活化及炎性因子持续释放的关键环节,其在脊髓背角的持续激活更是神经病理性疼痛发生与维持的重要机制^[14]。因此,本研究选取大鼠脊髓组织进行基因表达分析,旨在从该通路层面阐明阿咖酚散干预中枢敏化的潜在作用。阿咖酚散虽显著下调 STAT3 mRNA,但对 JAK2 mRNA 无显著影响。这一结果符合 JAK2/STAT3 通路的调控特征:JAK2 作为非受体型酪氨酸激酶,其功能激活主要依赖于上游炎症信号诱导的酪氨酸磷酸化,而非转录水平的再合成^[15]。因此,JAK2 mRNA 的稳态并不直接反映其通路活性。结合下游 STAT3 及炎症介质的显著降低,提示阿咖酚散更可能通过抑制 JAK2 磷酸化激活或阻断上游炎症信号传入而发挥效应。趋化因子 MCP-1 负责募集巨噬细胞至损伤部位,加剧神经炎症^[16]。而神经肽 CGRP 则是公认的强效疼痛介质和血管舒张因子^[17]。阿咖酚散对这些关键分子表达的抑制作用,强烈提示其能够干预从外周损伤到中枢敏化的病理信号传导链,这可能是其产生持续镇痛效果的重要基础。既往研究多关注阿咖酚散中单一成分的短期镇痛效果,而本研究首次在其复方形式下,揭示了其可能针对神经痛复杂机制的更广泛调节潜力。

本研究的发现为阿咖酚散这一经典复方药物的应用拓展了新的视角。尽管其组分均已得到长期临床验证,但本研究首次在神经病理性疼痛的动物模型中,系统揭示了其复方制剂在缓解痛觉超敏、抑制神经炎症与调控疼痛相关基因表达方面的整合效应。对于神经病理性疼痛这一多因素、多机制

参与的复杂病症,阿咖酚散所代表的多组分、多靶点策略可能提供一种不同于单一靶点药物的干预思路。其易于获取、成本低廉的特点,使其在探索普惠性疼痛管理方案中具有独特价值。未来的研究可在确认其有效性的基础上,进一步解析阿司匹林、对乙酰氨基酚与咖啡因三者之间在神经痛治疗中的协同药效学与药动学关系,并探索其与现有一线药物的联合治疗方案,以期为实现更优的疼痛控制与功能改善提供新的选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王晓迪,任奕,朱谦,等.我国疼痛科神经病理性疼痛诊疗现状初步调查:一项基于问卷的横断面研究[J].中国疼痛医学杂志,2026,32(1):55-62.
- [2] Kawai K, Gebremeskel B G, Acosta C J, *et al.* Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: Towards a global perspective [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(6): e004833.
- [3] 吴泽宇,凡艺月,杨颖.中西药治疗带状疱疹后神经痛的研究进展[J].中国医药导报,2023,20(10):59-62.
- [4] Bhala N, Emberson J, Merhi A, *et al.* Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials [J]. *Lancet*, 2013, 382(9894): 769-779.
- [5] 王明磊.阿片类药物不良反应防治专家共识(2024年版)[J].中国肿瘤临床,2024,51(15):757-763.
- [6] Cui X, Wei W, Zhang Z Y, *et al.* Caffeine impaired acupuncture analgesia in inflammatory pain by blocking adenosine A1 receptor [J]. *J Pain*, 2024, 25(4): 1024-1038.
- [7] 王丽,方玉甫,耿庆娜,等.自拟中药复方对带状疱疹后遗神经痛大鼠脊髓背角 iNOS 表达的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(13):3145-3147.
- [8] 郭静芳,吴磊,杨赫,等.香叶木素调节 CXCL12/CXCR4 信号通路对实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠的神经保护作用[J].中国免疫学杂志,2025,41(5):1096-1101.
- [9] Van Hecke O, Austin S K, Khan R A, *et al.* Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies [J]. *Pain*, 2014, 155(4): 654-662.
- [10] Sawynok J. Adenosine receptor targets for pain [J]. *Neuroscience*, 2016, 338: 1-18.
- [11] Rosenström A H C, Konsman J P, Kosek E. Cytokines in cerebrospinal fluid and chronic pain in humans: Past, present, and future [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2024, 31(1): 157-172.

- [12] Leung L, Cahill C M. TNF-alpha and neuropathic pain-A review [J]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7: 27.
- [13] Alpay B, Christensen R H, Al-Khazali H M, *et al.* Substance P and the trigeminovascular system: From preclinical mechanisms to human headache induction [J]. *Cephalalgia*, 2025, 45(8): 3331024251355944.
- [14] Dai X Y, Liu L, Song F H, *et al.* Targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway for chronic pain [J]. *Aging Dis*, 2024, 15(1): 186-200.
- [15] Lee J Y, Park C S, Seo K J, *et al.* IL-6/JAK2/STAT3 axis mediates neuropathic pain by regulating astrocyte and microglia activation after spinal cord injury [J]. *Exp Neurol*, 2023, 370: 114576.
- [16] Gao Y J, Ji R R. Chemokines, neuronal-glia interactions, and central processing of neuropathic pain [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 126(1): 56-68.
- [17] 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.

[责任编辑 高源]