

## 【 综 述 】

## 苦参碱类生物碱的镇痛作用研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

**摘 要:** 苦参碱类生物碱(包括有苦参碱、氧化苦参碱、氧化槐定碱、槐果碱、氧化槐果碱等)具有镇痛作用, 镇痛特征是以中枢性为主、无成瘾性和耐药性, 综述其镇痛作用及作用机制研究进展。苦参碱类生物碱的中枢性镇痛作用机制可能是: 激活大麻素受体-2 和上调电压门控钙离子 *N*-型通道表达, 促进抑制性神经递质( $\gamma$ -氨基丁酸、甘氨酸)合成和释放, 下调 GAT-1 表达, 使突触间隙  $\gamma$ -氨基丁酸浓度升高以及上调  $\gamma$ -氨基丁酸-A 受体表达, 从而增强  $\gamma$ -氨基丁酸能神经功能。 $\gamma$ -氨基丁酸能神经功能的增强可抑制兴奋性神经递质谷氨酸过度表达并下调 NMDA 受体和蛋白激酶 C $\gamma$  表达, 降低 NMDA 受体对谷氨酸的兴奋性, 从而下调电压门控钙离子 *L*-型通道的表达, 抑制钙离子内流, 阻滞 CaMK II/CREB 通路, 减轻炎症反应和产生镇痛作用。

**关键词:** 苦参碱类生物碱; 苦参碱; 氧化苦参碱; 氧化槐定碱; 槐果碱; 氧化槐果碱; 镇痛作用

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)05-0904-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.05.035

## Research progress on antinociceptive effects of matrine-type alkaloids

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201204, China

**Abstract:** Matrine-type alkaloids including matrine, oxymatrine, oxysophoridine, sophocarpine, and oxysophocarpine, which have antinociceptive effects with the characteristics of central, no addiction, and no drug-tolerance. This review summarizes the research progress of antinociceptive effects and related mechanisms of matrine-type alkaloids. Central antinociceptive mechanism of matrine-type alkaloids may be to activate cannabinoid receptor-2, up-regulate the expression of *N*-type voltage-gated calcium channels, improve the synthesis and release of inhibitory neurotransmitters,  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) and glycine, down-regulate the expression of GABA transporter 1 (GAT-1), increase the concentration of GABA in synaptic cleft, and up-regulate the expression of GABA receptor, thus strengthening GABAergic nerve function. Enhancement of GABAergic nerve function can inhibit the over expression of excitatory neurotransmitter glutamic acid, and down-regulate the expression of *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) receptor, and protein kinase C $\gamma$  to decrease the excitation of NMDA receptor response to glutamate, thus down-regulating the expression of *L*-type voltage-gated calcium channels, inhibiting Ca<sup>2+</sup> influent, and blocking CaMK II/CREB pathway to inhibit inflammation and produce analgesic action.

**Key words:** matrine-type alkaloids; matrine; oxymatrine; oxysophoridine; sophocarpine; oxysophocarpine; analgesic action

在植物界中, 苦参碱类生物碱(matrine-type alkaloids)主要存在于豆科的槐属、野决明属、山豆根属以及小檗科的牡丹草属植物中。其中研究比较多的植物是槐属(*Sophor* L.)中的苦参 *S. flavescens* Ait.、越南槐 *S. tonkinensis* Gagnep. (山豆根常为其地方名)、苦豆子 *S. alopecuroides* L.和白

刺花 *S. viciifolia* Hance。从植物中提取得到的苦参碱类生物碱至少超过 30 种。其中生物活性研究比较多的有苦参碱(matrine)、氧化苦参碱(oxymatrine)、槐果碱(sophocarpine)、氧化槐果碱(oxysophocarpine)、槐定碱(sophoridine)、氧化槐定碱(oxysophoridine)、槐胺碱(sophoramine)。它

收稿日期: 2018-01-03

第一作者: 张明发, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

们的生物活性广泛,如抗菌、抗病毒、抗炎、免疫调节、抗肿瘤、保护心、肝、肺、肾、脑、血管作用,对心脏有正性肌力、负性频率、抗心律失常作用,还有升高白细胞,平喘,抗溃疡,抗肝纤维化以及镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理作用。苦参碱类生物碱在中毒剂量时常常伤害肝、肾、肺和脑,其中神经毒作用尤为突出,可使动物表现出不安、躁动、痉挛性抽搐等兴奋症状,最后因呼吸困难而死<sup>[1]</sup>。可是苦参碱类生物碱在治疗剂量时,通常对中枢神经系统表现出抑制作用。

苦参碱与氧化苦参碱,因所处环境的改变可发生互相转化<sup>[2-3]</sup>。无论是给大鼠或实验犬 ig 或注射给药,氧化苦参碱在机体内的主要代谢物都是苦参碱<sup>[3-8]</sup>。提示氧化苦参碱的生物活性主要是通过转化成苦参碱表现出来。本文综述苦参碱、氧化苦参碱、氧化槐定碱、槐果碱、氧化槐果碱等的镇痛作用及其机制,为新药研发提供参考。

## 1 苦参碱

袁惠南等<sup>[9]</sup>采用酒石酸锑钾扭体测痛法,测得 sc 苦参碱 10、20、30 mg/kg 均能显著减少小鼠的扭体痛反应次数,抑制率分别为 52.5%、73.4%、74.7%;烫尾测痛法测得 sc 苦参碱可提高小鼠痛阈(延长小鼠出现甩尾痛反应的潜伏期),镇痛作用持续 2 h 以上;热板测痛法测得 ip 苦参碱 20、30 mg/kg 或侧脑室注射苦参碱 10 μg 均能提高小鼠痛阈,镇痛作用持续 90 min。

罗学娅等<sup>[10]</sup>报道苦参碱侧脑室注射 0.25、0.5 mg/kg 或 iv 或 ip 3.75、7.5、15、30 mg/kg 均能显著减少乙酸致小鼠扭体反应次数,并呈量效关系;iv 的作用强于 ip。ip 抗扭体半数有效量(ED<sub>50</sub>) 在给药后 11~20、21~30、31~40 min 时分别为 5.8、7.7、16.8 mg/kg。而 iv 时此 3 个时段的 ED<sub>50</sub> 分别为 5.1、5.0、11.7 mg/kg。ip 苦参碱可显著对抗醋酸致痛小鼠脑组织一氧化氮含量升高。侧脑室注射阈下剂量的氯化钙或钙通道阻滞剂维拉帕米,对 ip 苦参碱延长热痛舔足潜伏期的作用,氯化钙起拮抗作用而维拉帕米起增强作用。这些研究提示苦参碱可能是通过抑制钙离子内流和减少一氧化氮生成,产生中枢性镇痛作用。

可是钱利武等<sup>[11]</sup>报道小鼠 iv 苦参碱 10、20、40 mg/kg,对醋酸致小鼠扭体反应次数的抑制率分别为 15%、25%、55%,镇痛作用并不强,但具有明显的抗炎作用。耿群美等<sup>[12]</sup>报道 ip 苦参碱 20

mg/kg 能显著减少醋酸致小鼠扭体反应次数。张爽等<sup>[13]</sup>报道给小鼠 iv 苦参碱 15、20、25 mg/kg,进行热板法疼痛、压痛和醋酸刺激性疼痛(扭体法)实验,只有大剂量 25 mg/kg 组对这 3 种疼痛模型都有效,且作用强度不大。张炜平等<sup>[14]</sup>报道 sc 苦参碱 40 mg/kg 显著延长热板法小鼠的痛反应潜伏期,此剂量还可使 3,15-二乙酰苯甲酰乌头宁的镇痛 ED<sub>50</sub> 由 3.56 mg/kg 显著降为 2.77 mg/kg,由于不影响 3,15-二乙酰苯甲酰乌头宁的急性毒性,使其镇痛治疗指数由 4.22 增大至 5.35。

山崎幹夫<sup>[15]</sup>采用醋酸扭体法比较了苦参碱 ig、sc、iv 给药的镇痛效能,发现在 25 mg/kg 剂量 sc 镇痛作用最强,其次为 iv,而 ig 最弱且镇痛作用不明显。杨丽等<sup>[16]</sup>采用醋酸扭体法、热板法进行实验,发现 ip 苦参碱在 5~100 mg/kg 范围内呈良好的量效关系,剂量在 25 mg/kg 以上时显著减少醋酸引起的扭体次数,在 50 mg/kg 以上时显著提高热刺激引起的痛阈,且以上镇痛作用不被阿片受体拮抗剂纳洛酮所对抗。

Kamei 等<sup>[17]</sup>和 Xiao 等<sup>[18]</sup>报道小鼠 sc 苦参碱 1~10 mg/kg 剂量相关地减少醋酸引起的扭体反应次数,ED<sub>50</sub> 为 4.7 mg/kg,sc 10~100 mg/kg,剂量相关地抑制小鼠热水刺激的甩尾反应,且在给药 30 min 后镇痛作用达峰值,选择性 κ 阿片受体拮抗剂 norbinaltorphimine 可显著拮抗苦参碱的镇痛作用,选择性 μ 阿片受体拮抗剂 β-富马纳曲酮能部分拮抗,而 δ 阿片受体拮抗剂纳曲啡不影响苦参碱的镇痛作用,认为苦参碱主要是通过 κ 阿片受体,部分通过 μ 阿片受体产生镇痛作用。

陶熔等<sup>[19]</sup>报道给腰 5 脊神经切断损伤大鼠 ip 苦参碱 25、50、100、200 mg/kg,呈量效关系地减轻神经病理性疼痛:提高机械刺激缩足反应阈值和热刺激缩足反应潜伏期,作用可达 6 h 以上,并认为其镇痛作用与抑制背根神经节内肿瘤坏死因子-α 表达有关。周茹等<sup>[20]</sup>报道给坐骨神经缩窄性损伤小鼠 ip 苦参碱 7.5、15、30 mg/kg,14 d,呈量效关系地提高小鼠损伤侧后足的机械刺激缩足反应阈值,延长热刺激缩足反应潜伏期和冷刺激缩足反应次数,此 3 个剂量对小鼠的自主活动和运动协调性无明显影响。ip 剂量为 50 mg/kg 时亦提高机械刺激缩足反应阈值<sup>[16]</sup>。宫帅帅<sup>[21]</sup>报道苦参碱能对抗长春新碱致小鼠神经病理性疼痛:ip 苦参碱 60 mg/kg 可显著提高长春新碱致小鼠的机械刺激缩足反应阈值

和机械压痛阈值、延长热刺激缩足反应潜伏期、减少冷刺激缩足反应次数；提高疼痛小鼠的感觉神经动作电位振幅并加快传导速度，显著减轻坐骨神经、背根神经脊髓背角病理改变；显著降低脊髓背角胶质纤维酸性蛋白（GFAP）免疫荧光强度，并认为苦参碱是通过下调脊髓 Ras、磷酸化 c-Raf、磷酸化细胞外信号调节激酶（ERK）1/2 的表达，抑制脊髓炎性因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）、白介素（IL）-6 表达，促进 IL-10 表达的 Ras/Raf/ERK1/2 信号通路，对抗长春新碱的致痛作用。

兴奋性神经递质谷氨酸可降低痛阈，而抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸和甘氨酸可提高痛阈。王绪平等<sup>[22]</sup>报道给小鼠 iv 苦参碱 19.5、39、58.5 mg/kg 虽然不影响小鼠脑海马匀浆的谷氨酸含量，但能提高  $\gamma$ -氨基丁酸含量。耿群美等<sup>[23]</sup>报道给小鼠 ip 苦参碱 12.5、19、38 mg/kg 连续 4 d，可剂量相关地提高脑组织中的  $\gamma$ -氨基丁酸和甘氨酸含量。离体实验发现苦参碱与  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>A</sub>/苯二氮草受体无亲和力<sup>[24]</sup>，在浓度大于 0.1 mmol/L 时抑制谷氨酸或使君子酸（能激活谷氨酸的 NMDA 受体）引起的小龙虾神经肌肉接头反应<sup>[25]</sup>。唐蜜等<sup>[26]</sup>报道苦参碱是特异性大麻素受体-2 激动剂，提示苦参碱可能是通过活化大麻素受体-2，提高抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸和甘氨酸含量，增敏阿片受体产生镇痛作用。

## 2 氧化苦参碱

袁惠南等<sup>[27]</sup>报道给小鼠 sc 氧化苦参碱 100、200 mg/kg，可显著减少醋酸引起的扭体次数，抑制率分别为 51.9%和 80.0%，也显著延长热水刺激小鼠尾巴时的甩尾潜伏期。可是 sc 10、30、50 mg/kg 不减少醋酸引起的小鼠扭体次数<sup>[15, 18]</sup>，ig 和 iv 氧化苦参碱 50 mg/kg 显著减少扭体次数<sup>[15]</sup>，提示镇痛作用与氧化苦参碱转化成苦参碱有关。但 iv 氧化苦参碱 40 mg/kg 时扭体次数抑制率仅为 25%，具有明显的抗炎作用<sup>[11]</sup>。ip 氧化苦参碱 25~200 mg/kg，剂量相关地减少醋酸引起的小鼠扭体次数<sup>[12, 28-31]</sup>，150 mg/kg 时扭体次数抑制率达到 97.18%，也能提高热板法小鼠的痛阈，纳洛酮不能拮抗氧化苦参碱的上述镇痛作用<sup>[28-29]</sup>。刘芬等<sup>[30]</sup>报道小鼠 ip 氧化苦参碱 50、100、200 mg/kg 对醋酸引起的扭体次数的抑制率分别为 45.8%、65.4%、87.0%，也剂量相关地延长小鼠舔足潜伏期。但 ip 氧化苦参碱 0.6 或 2.24 mg/kg 无镇痛作用，而给小鼠侧脑室注射 0.2、0.4、0.6 mg/kg 或脊柱鞘内注射 0.56、1.12、2.24 mg/kg

都能剂量相关地延长舔足潜伏期，提示氧化苦参碱的镇痛作用是中枢性的<sup>[31]</sup>。

李记争<sup>[32]</sup>报道给小鼠 ip 氧化苦参碱 45、90、180 mg/kg 均能抑制醋酸引起的扭体反应，最大抑制率达到 97.31%，也抑制小鼠足跖 sc 福尔马林的 2 个时相的疼痛反应，延长热水刺激时的甩尾反应潜伏期，且作用维持 90 min 以上。连续 5 d 给药不影响甩尾反应潜伏期，也不出现 S 型竖尾和跳跃反应，纳洛酮对氧化苦参碱也无催瘾作用，提示氧化苦参碱在镇痛剂量无成瘾性和耐药性。侧脑室注射氧化苦参碱 1、2、4 mg/kg 和鞘内注射 2、4、8 mg/kg 都能延长小鼠热水刺激甩尾反应潜伏期，侧脑室注射的作用持续 90 min 以上，最大痛阈提高率可达 85.64%，而鞘内注射的作用持续 60 min 以上，最大痛阈提高率为 76.59%，提示氧化苦参碱的镇痛作用部位涉及脊髓和脊髓以上水平。ip 阈下剂量的  $\gamma$ -氨基丁酸合成和释放抑制剂 3-巯基丙酸能对抗氧化苦参碱的镇痛作用，提示氧化苦参碱的镇痛作用部位涉及中枢和外周，中枢镇痛强度明显高于外周作用。张娟等<sup>[33]</sup>报道大鼠 ip 氧化苦参碱 30 mg/kg 抑制福尔马林引起的 I 相和 II 相的疼痛反应，并减少疼痛引起的脊髓 c-fos 表达，但用放射性受配体法研究发现氧化苦参碱与阿片受体无亲和力，镇痛作用与阿片受体无关。

陈文升<sup>[34]</sup>的临床研究发现，52 例老年带状疱疹后遗神经痛患者应用地塞米松、利多卡因混合液穴位注射治疗 2 周的痊愈率为 40.38%，有效率为 80%。在穴位注射液中加入氧化苦参碱，64 例患者的痊愈率和有效率分别提高到 78.12%和 89.06%，明显高于对照组。

辽宁中医药大学研究团队报道 ip 氧化苦参碱 150 mg/kg 还能提高小鼠 S180 肉瘤转移性疼痛的阈值，提高坐骨神经慢性缩窄性损伤时的机械刺激缩足反应阈值<sup>[28-29, 35-37]</sup>，并认为氧化苦参碱通过对抗模型小鼠脑和脊髓组织电压门控钙离子 L-型通道（Cav1.3）基因表达的上调，抑制钙离子内流，显著降低坐骨神经损伤小鼠背根神经节细胞内钙离子浓度，产生镇痛作用。认为氧化苦参碱还可通过对抗模型小鼠背根神经节组织中电压门控钙离子 N-型通道（Cav2.2）基因和蛋白表达下降，也能对抗模型小鼠脑和脊髓组织中 Cav2.2 基因表达的下调，以及对抗模型小鼠脑、脊髓、背根神经节组织中电压门控钙离子通道辅助亚基  $\alpha 2\delta 1$  的基因表达的上

调, 从而促进  $\gamma$ -氨基丁酸释放, 提高脑组织的  $\gamma$ -氨基丁酸含量, 提高痛阈<sup>[35-37]</sup>。

宁夏医科大学研究团队报道给坐骨神经慢性缩窄性损伤模型小鼠 ip 氧化苦参碱 40、80、160 mg/kg, 呈剂量相关地提高机械刺激缩足反应阈值和减少冷刺激缩足反应次数, 其中 40 mg/kg 组对机械刺激缩足反应阈值提高不明显。鞘内注射氯化钙能拮抗氧化苦参碱对模型小鼠的镇痛作用。氧化苦参碱可显著减少模型小鼠脊髓磷酸化钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 免疫阳性细胞数和磷酸化 CaMK II 以及磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 的蛋白表达, CaMK II 拮抗剂 KN-93 和 AIP 鞘内注射显著提高阈下剂量氧化苦参碱 (35 mg/kg) 对模型小鼠的镇痛作用<sup>[38-39]</sup>。笔者分析氧化苦参碱可能是通过下调电压门控钙离子 L-型通道的表达, 抑制细胞内钙离子浓度升高, 阻滞 CaMK II/CREB 通路, 产生镇痛作用。宁夏医科大学研究团队还报道 ip 氧化苦参碱 80、160 mg/kg 不仅提高机械刺激缩足反应阈值, 减少冷刺激缩足反应次数, 还提高热刺激缩足反应潜伏期, 升高坐骨神经功能指数、感觉神经和运动神经 (坐骨-胫神经和坐骨-腓神经) 的动作电位振幅并加快神经传导速度, 减少模型小鼠脊髓核因子 (NF) - $\kappa$ B p65 免疫阳性细胞数和 NF- $\kappa$ B p65 的基因和蛋白表达, 下调脊髓 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  的基因和蛋白表达, 上调 IL-10 表达, 并认为氧化苦参碱是通过抑制脊髓 Janus 激酶-2/信号转导和转录激活因子 (JAK2/STAT3) 信号通路激活, 抑制炎症细胞因子表达, 对坐骨神经慢性缩窄性损伤致神经病理性疼痛小鼠发挥镇痛作用<sup>[40-41]</sup>。

由于氧化苦参碱与  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>A</sub>/苯二氮草受体无亲和力<sup>[24]</sup>, 由于鞘内注射  $\gamma$ -氨基丁酸、 $\gamma$ -氨基丁酸<sub>A</sub> 受体激动剂蝇蕈醇、 $\gamma$ -氨基丁酸转运体-1 (GAT-1) 特异性抑制剂 NO-711 均可显著提高阈下剂量氧化苦参碱 (ip 35 mg/kg) 的机械刺激缩足反应阈值; ip 3-巯基丙酸、鞘内注射  $\gamma$ -氨基丁酸合成酶抑制剂 L-烯丙基甘氨酸和  $\gamma$ -氨基丁酸受体特异性拮抗剂荷包牡丹碱均能拮抗其镇痛作用, 由于氧化苦参碱上调模型小鼠脊髓、大脑皮层及海马  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>A</sub> 受体  $\alpha$ 1 和  $\alpha$ 2 亚基的蛋白表达和免疫阳性细胞数, 下调小鼠脊髓 GAT-1 蛋白表达和免疫阳性细胞数<sup>[32, 42]</sup>, 由于给小鼠 ip 氧化苦参碱 147.45 mg/kg 能对抗青霉素致病大鼠提高海马和谷氨酸免疫阳

性细胞数、减少  $\gamma$ -氨基丁酸免疫阳性细胞数, 使升高的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-6 明显降低<sup>[43-44]</sup>。因此增强  $\gamma$ -氨基丁酸递质/受体系统功能 (上调  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>A</sub> 受体的表达, 促进  $\gamma$ -氨基丁酸合成和释放, 抑制突触再摄取  $\gamma$ -氨基丁酸) 可能是氧化苦参碱镇痛的作用机制之一。

### 3 槐定碱和别苦参碱

槐定碱系苦参碱的 C-5 位的差向异构体, 即 5 $\beta$ -苦参碱。张爽等<sup>[13]</sup>报道小鼠 iv 槐定碱 10、15、25 mg/kg 对热板法疼痛、压痛、醋酸扭体法疼痛都有镇痛作用, 且这些镇痛作用都较同剂量的苦参碱强。钱利武等<sup>[11]</sup>报道给小鼠 iv 槐定碱 10、20、30 mg/kg 对醋酸扭体法疼痛的镇痛作用稍强于苦参碱, 且具有抗炎作用。可是采用 sc 给药, 槐定碱在 1~30 mg/kg 对醋酸扭体法的镇痛作用虽然呈量效关系, 但作用强度仅为苦参碱的 1/3, 如果用甩尾法测试则无镇痛作用, 剂量大于 100 mg/kg 时出现狂奔、惊厥和死亡等神经毒性作用<sup>[18]</sup>。槐定碱与  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>A</sub>/苯二氮草受体无亲和力<sup>[24]</sup>。

严继贵等<sup>[45-46]</sup>给脊髓腔注射 W256 癌细胞诱导的骨癌痛模型大鼠 ip 槐定碱 25 mg/kg, 共 10 d, 可明显提高癌痛大鼠机械刺激反应痛阈和热刺激反应痛阈, 其镇痛机制可能与槐定碱下调骨癌痛大鼠脊髓组织兴奋性递质受体 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体 NR2B 亚基和神经型一氧化氮合酶的基因表达, 从而减少一氧化氮生成, 最终抑制肿瘤引起的中枢痛觉过敏的形成, 还可通过其抗癌作用, 下调肿瘤组织的环氧化酶-2、血管内皮生长因子的表达, 抑制肿瘤发展, 改善癌性骨损伤而缓解疼痛。

别苦参碱[(+)-allomatrine]系苦参碱的 C-6 位的差向异构体, 即 6 $\beta$ -苦参碱。Xiao 等<sup>[18]</sup>报道给小鼠 sc 别苦参碱 1~30 mg/kg, 对醋酸扭体法疼痛呈剂量相关的镇痛作用, 作用强度约为苦参碱的 1/3, 与槐定碱相同。甩尾法实验发现别苦参碱在 sc 30~100 mg/kg 时, 镇痛作用呈量效关系, 于给药 30 min 后作用达到峰值。其镇痛效能低于苦参碱, 是苦参碱的 1/2.9。与苦参碱略有不同, 别苦参碱的镇痛作用可被  $\kappa$  阿片受体拮抗剂 norbinaltorphimine 显著拮抗, 而  $\mu$  阿片受体拮抗剂  $\beta$ -富马纳曲酮和  $\delta$  阿片受体拮抗剂纳曲酮不影响别苦参碱的镇痛作用, 说明别苦参碱对  $\kappa$  阿片受体的选择性高于苦参碱。

### 4 氧化槐定碱

闫琳等<sup>[47]</sup>报道给小鼠 ip 氧化槐定碱 500、750、1 000 mg/kg 对热板法疼痛均有镇痛作用,镇痛起效时间和镇痛强度随着剂量增加而加快和加强。对小鼠足跖 sc 福尔马林所致的两相疼痛反应也有明显的镇痛作用,且不像吗啡那样使小鼠出现 S 型竖尾反应,提示氧化槐定碱既有中枢性又有外周性镇痛作用,且无成瘾性。姚婉霞等<sup>[48]</sup>报道给小鼠 ip 氧化槐定碱 250、500、1 000 mg/kg 对醋酸扭体反应的抑制率分别为 65.0%、91.3%、98.0%;热板法测得给小鼠 ip 500、1 000 mg/kg 的痛阈提高率分别为 85.0%和 221.1%;侧脑室注射氯化钙可对抗氧化槐定碱提高痛阈作用,而侧脑室注射维拉帕米能增强氧化槐定碱的镇痛作用。提示抑制中枢钙离子内流参与了氧化槐定碱的镇痛作用。

余建强等<sup>[49]</sup>报道大鼠侧脑室注射氧化槐定碱 10 mg,使大鼠皮层、海马谷氨酸免疫阳性细胞数显著下降, $\gamma$ -氨基丁酸免疫阳性细胞数显著增加。ip 氧化槐定碱 250、500、1 000 mg/kg 均能对抗福尔马林致痛大鼠脊髓中谷氨酸含量升高, $\gamma$ -氨基丁酸和甘氨酸含量下降<sup>[50]</sup>。摆茹等<sup>[51]</sup>报道 ip 氧化槐定碱 250 mg/kg 能防止小鼠脑缺血再灌注脑皮层兴奋性神经递质的 NMDA 受体 NR1 亚基的基因和蛋白表达上调。高进贤等<sup>[52]</sup>报道 iv 氧化槐定碱 125、250、500 mg/kg 或侧脑室注射 25、50、100 mg/kg 都能延长小鼠热板舔足反应潜伏期,侧脑室注射的痛阈提高率高于 iv 给药。给小鼠 ip 氧化槐定碱 1 000 mg/kg 可使脊髓背角、大脑皮层和丘脑的蛋白激酶 C- $\gamma$  免疫阳性细胞数明显减少,分别比对照组降低 67%、62%、63%,提示氧化槐定碱通过下调中枢神经的蛋白激酶 C- $\gamma$  表达,降低 NMDA 受体的兴奋性,抑制痛觉过敏。

杨光等<sup>[53-54]</sup>报道给小鼠 iv 氧化槐定碱 125、250、500 mg/kg 或鞘内注射 3.13、6.25、12.5 mg/kg 都能剂量相关地延长热水甩尾潜伏期,镇痛作用可持续 60 min,iv 和鞘内注射时的最大痛阈提高率分别为 59.8%和 68.4%。侧脑室注射阈下剂量的  $\gamma$ -氨基丁酸或蝇蕈醇都能延长鞘内注射阈下剂量 (3.13 mg/kg) 氧化槐定碱的甩尾潜伏期,镇痛作用协同增强。而 ip  $\gamma$ -氨基丁酸受体非特异性抑制剂印防己毒素或鞘内注射荷包牡丹碱都能对抗镇痛剂量的氧化槐定碱延长小鼠甩尾潜伏期。镇痛剂量氧化槐定碱能上调小鼠脊髓背角的  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>A</sub> 受体  $\alpha 1$  亚基的表达,也能上调福尔马林致痛小鼠脊髓和脑组

织的  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>A</sub> 受体  $\alpha 1$  亚基的基因和蛋白表达。

高进贤等<sup>[55-56]</sup>报道小鼠 ip 氧化槐定碱 500 mg/kg 显著减少大脑皮层和丘脑的 GAT-1 免疫阳性细胞数(分别减少 41%和 31%),iv 氧化槐定碱 125、250、500 mg/kg 对福尔马林导致的小鼠两相足跖疼痛反应的镇痛作用呈量效关系。侧脑室注射阈下剂量  $\gamma$ -氨基丁酸或 GAT-1 抑制剂 NO-711 与 iv 阈下剂量氧化槐定碱 (32 mg/kg) 联用,均可产生明显的镇痛协同作用,延长热板法小鼠舔足潜伏期,最大痛阈提高率分别为 61.91%和 72.64%。预先 iv 镇痛剂量氧化槐定碱 (500 mg/kg) 也可显著对抗福尔马林致痛小鼠脊髓和脑组织的 GAT-1 基因表达上调,提示氧化槐定碱通过增加中枢的  $\gamma$ -氨基丁酸和  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>A</sub> 受体水平及抑制 GAT-1 表达,造成突触间隙有高浓度的  $\gamma$ -氨基丁酸与增多的  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>A</sub> 受体结合,使  $\gamma$ -氨基丁酸介导的中枢抑制作用增强,导致的钙离子内流减少不仅阻滞伤害性神经冲动的传入,还抑制蛋白激酶 C $\gamma$  激活,使 NMDA 受体磷酸化减弱,从而降低 NMDA 受体对谷氨酸的兴奋性,降低痛觉敏感性。

## 5 槐果碱

槐果碱系 13,14-脱二氢苦参碱,袁惠南等<sup>[57]</sup>给小鼠 sc 槐果碱 12.5、25 mg/kg,对醋酸致扭体反应次数的抑制率分别为 60.5%和 86.1%。张明发等<sup>[58]</sup>报道给小鼠 sc 氢溴酸槐果碱 3.8、7.5、15、30 mg/kg 对醋酸致扭体反应次数的抑制率分别为 42%、36%、58%、55%,无量效关系。ig 槐果碱 30、60 mg/kg 不延长热板疼痛反应潜伏期,但有显著的抗炎作用:抑制醋酸引起的小鼠腹腔毛细血管通透性增高、组织胺引起的皮肤毛细血管通透性增高、二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀和蛋清引起的大鼠足跖肿胀。提示槐果碱的镇痛作用可能很大一部分是通过抗炎产生的。Xiao 等<sup>[18]</sup>报道给小鼠 sc 槐果碱 3、10、30 mg/kg 也能抑制醋酸致扭体反应,不存在量效关系。李春梅等<sup>[59]</sup>报道槐果碱有镇痛抗炎作用:iv 槐果碱 10、20、40 mg/kg 时对醋酸致小鼠扭体反应的抑制率分别为 4.79%、35.68%、45.85%,对小鼠热板刺激的痛阈也呈剂量相关地提高。而钱利武等<sup>[11]</sup>报道小鼠 iv 此 3 个剂量的槐果碱对醋酸致扭体反应次数的抑制率并不高,分别为 10%、15%、25%。

金少举等<sup>[60-61]</sup>采用坐骨神经慢性缩窄性损伤神经病理性疼痛小鼠模型进行实验,发现连续 7 d ip 槐果碱 10、20、40 mg/kg 呈剂量和时间相关地提高

模型小鼠机械刺激缩足反应阈值, 延长热刺激缩足反应潜伏期, 减少冷刺激缩足反应次数; 上调模型小鼠脊髓组织  $\gamma$ -氨基丁酸、谷氨酸脱羧酶 ( $\gamma$ -氨基丁酸合成酶) 基因表达水平, 下调 GAT-1 基因表达, 也下调模型小鼠脊髓组织的 p38MAPK、把关受体-4、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的基因和蛋白表达, 提示槐果碱可通过促进  $\gamma$ -氨基丁酸的合成和抑制突触前膜摄取  $\gamma$ -氨基丁酸, 增强  $\gamma$ -氨基丁酸能神经功能, 也可能通过减轻神经炎症产生镇痛效应。槐果碱与  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>A</sub>/苯二氮草受体无亲和力<sup>[24]</sup>。

## 6 氧化槐果碱及其他苦参碱类生物碱

钱利武等<sup>[11]</sup>报道给小鼠 iv 氧化槐果碱 10、20、40 mg/kg, 只有 40 mg/kg 组减少醋酸致扭体反应次数, 抑制率仅为 25%。刘艳红等<sup>[62]</sup>报道给小鼠 ip 氧化槐果碱 10、40、80 mg/kg 可剂量相关地减少醋酸致扭体反应次数, 抑制率分别为 22.99%、34.88%、47.00%; 剂量相关地抑制福尔马林导致的小鼠两相疼痛反应; 延长热水刺激的小鼠甩尾潜伏期和热板刺激的小鼠舔足潜伏期, 后一实验的镇痛作用可被氯化钙拮抗, 被维拉帕米增强。提示氧化槐果碱的镇痛机制与抑制钙离子内流有关。

吴璟等<sup>[63]</sup>最近报道氧化槐果碱也有镇痛抗炎作用, ip 10、40、80 mg/kg 可剂量相关地抑制二甲苯致小鼠耳廓肿胀, 抑制角叉菜胶致小鼠足跖肿胀, 并提高机械刺激肿胀足跖的缩足反应的痛觉阈值和抑制肿胀足跖组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和前列腺素 E<sub>2</sub> 等炎症细胞因子表达上调, 提示氧化槐果碱的镇痛作用与其抗炎有关。他们又以角叉菜胶致小鼠足跖肿胀的炎性疼痛为模型进行机制研究, 发现氧化槐果碱是通过下调损伤足组织中的磷酸化 ERK1/2 的蛋白表达和环氧化酶-2 (COX-2) 的基因和蛋白表达, 减少损伤组织中的中性粒细胞数量, 抑制足趾肿胀, 产生镇痛作用, 提示氧化槐果碱的镇痛作用与其抗炎有关<sup>[64]</sup>。

宁夏医科大学研究团队<sup>[65-67]</sup>报道侧脑室注射或鞘内注射氧化槐果碱 0.25、1、4 mg/kg 可剂量相关地延长小鼠热水刺激的甩尾潜伏期, 侧脑室注射和鞘内注射的最大痛阈提高率分别为 34.66% 和 29.91%, 提示中枢是其重要的镇痛作用部位。侧脑室注射阈下剂量的  $\gamma$ -氨基丁酸或蝇蕈醇都可显著增强 ip 阈下剂量 (6 mg/kg) 氧化槐果碱在小鼠热水刺激反应中的镇痛作用, 使小鼠痛域明显提高; 侧脑室注射  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>A</sub> 受体拮抗剂印防己毒素或荷

包牡丹碱都可显著对抗 ip 镇痛剂量 (80 mg/kg) 氧化槐果碱在小鼠热水刺激反应中的镇痛作用。但侧脑室注射  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>B</sub> 受体激动剂巴氯芬及  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>B</sub> 受体拮抗剂法克洛罗芬不影响 ip 氧化槐果碱 80 mg/kg 的镇痛作用。ip 氧化槐果碱 80 mg/kg 还能上调热水致痛小鼠大脑和海马的  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>A</sub> 受体  $\alpha 1$  亚基的蛋白表达和免疫阳性细胞数, 提示氧化槐果碱的镇痛作用的靶点是上调中枢  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>A</sub> 受体的表达。氧化槐果碱与  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>A</sub>/苯二氮草受体无亲和力<sup>[24]</sup>。

给小鼠 sc 槐胺碱 (11,12,13,14-脱四氢苦参碱) 15、30 mg/kg 能减少醋酸致扭体反应次数, 抑制率分别为 54.9% 和 80.9%<sup>[68]</sup>。Xiao 等<sup>[18]</sup>报道了相似的结果。陈靖等<sup>[69]</sup>报道小鼠 iv 槐胺碱 10、30、60 mg/kg, 对醋酸致扭体反应次数的抑制率分别为 5.95%、36.47%、49.30%, 也能提高热水刺激小鼠甩尾痛阈和热板刺激小鼠舔足潜伏期以及抑制二甲苯致小鼠耳廓肿胀, 镇痛抗炎作用呈量效关系, 10 mg/kg 组镇痛抗炎作用不明显。维拉帕米能增强槐胺碱的镇痛作用, 而氯化钙能拮抗槐胺碱的镇痛作用, 提示槐胺碱的镇痛作用与抑制钙离子内流有关。槐胺碱与  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>A</sub>/苯二氮草受体无亲和力<sup>[24]</sup>。

Xiao 等<sup>[18]</sup>还报道槐醇 [5-羟基苦参碱, (+)-sophoranol] 在 sc 10~100 mg/kg 时, 可剂量相关地抑制醋酸致小鼠扭体反应, 而(-)-14 $\beta$ -羟基苦参碱在 sc 给药 3、10、30 mg/kg 时, 仅 10 mg/kg 剂量组抑制醋酸致小鼠扭体反应, 并认为苦参碱的化学结构中如果引入双键 (如槐果碱、槐胺碱) 或羟基 (如槐醇、(-)-14 $\beta$ -羟基苦参碱) 都会减弱其镇痛活性。笔者的上述综述似乎也证实了这个看法, 且还原型苦参碱类生物碱的镇痛作用强于其氧化型, 但神经毒性也强于氧化型<sup>[1]</sup>, 提示氧化型的生物活性主要是在体内转化成还原型后体现出来。

## 7 结语

苦参碱类生物碱均具有镇痛作用, 其中苦参碱和槐定碱的镇痛作用可能最强, 由于槐定碱的神经毒性作用最强<sup>[1]</sup>, 镇痛治疗指数低下, 且槐定碱具有较强的抗癌作用, 可能仅适用于癌性疼痛<sup>[45-46]</sup>。苦参碱类生物碱的镇痛特征是以中枢性为主的、无成瘾性和耐药性, 因此不同于阿片类镇痛药。苦参碱类生物碱具有一定的抗炎作用 (有关其抗炎作用, 将后续综述), 可以抑制炎症损伤引起的疼痛。

通过以上综述, 笔者推测苦参碱类生物碱的中

枢性镇痛作用可能的机制是：激活大麻素受体-2 和上调电压门控钙离子  $N$ -型通道表达，促进抑制性神经递质 ( $\gamma$ -氨基丁酸、甘氨酸) 合成和释放，下调 GAT-1 表达，抑制突触间隙摄取  $\gamma$ -氨基丁酸，使突触间隙  $\gamma$ -氨基丁酸浓度升高以及上调  $\gamma$ -氨基丁酸<sub>A</sub> 受体表达，从而增强  $\gamma$ -氨基丁酸能神经功能。 $\gamma$ -氨基丁酸能神经功能的增强可抑制兴奋性神经递质谷氨酸过度表达并下调 NMDA 受体和蛋白激酶 C $\gamma$  表达，使 NMDA 受体磷酸化减弱，降低 NMDA 受体对谷氨酸的兴奋性，从而下调电压门控钙离子  $L$ -型通道的表达，抑制钙离子内流，阻滞 CaMK II /CREB 通路，抑制炎症反应，产生镇痛作用。期待以后有更为深入的实验，从分子水平证明苦参碱类生物碱的中枢性镇痛的作用机制，以便充分利用该类化合物进行新药研发，使被疼痛困扰的广大患者受益。

#### 参考文献

- [1] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱的毒性研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(4): 682-691.
- [2] 贾敏鸽, 孙文基. 苦参及其复方中苦参碱与氧化苦参碱的转化研究 [J]. 药物分析杂志, 2003, 23(2): 90-93.
- [3] 王明雷, 周秋丽, 王本祥. 氧化苦参碱肠内菌代谢及吸收入血活性成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2001, 26(4): 272-274.
- [4] 谢明智, 周文正, 张 瑛. 氧化苦参碱的代谢 [J]. 药学学报, 1981, 16(7): 481-487.
- [5] 董玲娜. (氧化)苦参碱与去甲乌药碱药代动力学特征与代谢机理 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [6] 陈 勇, 陈怀侠, 杜 鹏, 等. LC/MS 分析大鼠体内氧化苦参碱及其主要代谢物 [J]. 药学学报, 2005, 40(8): 740-745.
- [7] 蔡丽云, 吴莉莉, 于小明, 等. 氧化苦参碱在大鼠肠道的吸收与代谢机制 [J]. 药学学报, 2015, 50(10): 1336-1341.
- [8] 王素军, 王广基, 李晓天, 等. LC-MS 法研究血浆中氧化苦参碱及其代谢物在犬体内的药代学 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(2): 133-135.
- [9] 袁惠南, 何汉增, 尹玉琴, 等. 苦豆子的药理研究(第3报)苦参碱的中枢药理作用 [J]. 浙江药学, 1986, 3(6): 5-9.
- [10] 罗学娅, 张学梅, 高 卫, 等. 苦参碱的镇痛作用部位及机制研究 [J]. 中草药, 2001, 32(1): 41-43.
- [11] 钱利武, 戴五好, 周国勤, 等. 苦参及山豆根主要生物碱镇痛抗炎作用研究 [J]. 中成药, 2012, 34(8): 1593-1596.
- [12] 耿群美, 李兰城, 贾晓英. 苦参碱、氧化苦参碱对小白鼠中枢神经系统的作用 [J]. 中药药理与临床, 1992, 8(特辑): 164-165.
- [13] 张 爽, 李 红, 杨世杰. 苦参碱与槐定碱的镇痛作用比较 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2005, 31(4): 561-563.
- [14] 张炜平, 梁彩云, 张慧灵, 等. 苦参碱对 3,15-二乙酰苯甲酰乌头宁镇痛作用及毒性的影响 [J]. 西北药学杂志, 1995, 10(增刊): 15-16.
- [15] 山崎幹夫. 創薬をえる薬用天然資源の役割—matrine 及び oxymatrine の薬理活性を例題として [J]. Yakugaku Zasshi, 2000, 120(10): 1025-1033.
- [16] 杨 丽, 邓扬鸥, 吴世星, 等. 苦参碱镇痛作用及其阿片受体非相关性的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(3): 998-1001.
- [17] Kamei J, Xiao P, Ohsawa M, et al. Antinociceptive effects of (+)-matrine in mice [J]. Eur J Pharmacol, 1997, 337(2/3): 223-226.
- [18] Xiao P, Kubo H, Ohsawa M, et al. kappa-Opioid receptor-mediated antinociceptive effects of stereoisomers and derivatives of (+)-matrine in mice [J]. Planta Med, 1999, 65(3): 230-233.
- [19] 陶 熔, 王 静, 夏令杰, 等. 苦参碱抑制 SNL 大鼠背根神经节 TNF- $\alpha$  的表达 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(7): 414-419.
- [20] 周 茹, 郝银菊, 姚婉霞, 等. 苦参碱对神经病理性疼痛小鼠疼痛行为学的影响 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 68-70.
- [21] 宫帅帅. 苦参碱对长春新碱诱导的神经病理性疼痛小鼠的镇痛作用及其对 Ras/Raf/ERK1/2 信号通路的影响 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2017.
- [22] 王绪平, 陈继平, 章建民, 等. 苦参碱注射液对小鼠脑海马氨基酸神经递质的作用研究 [J]. 中成药, 2008, 30(8): 1218-1219.
- [23] 耿群美, 李兰城, 贾晓英. 苦参碱氧化苦参碱对小白鼠脑中递质  $\gamma$ -氨基丁酸和甘氨酸含量的影响 [J]. 内蒙古医学杂志, 1993, 13(1): 3-4.
- [24] 王秀坤, 李家实. 苦参碱等槐属六种生物碱对 GABA<sub>A</sub> 受体的作用 [J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(增刊): 42-43.
- [25] Ishida M, Shinozaki H. Glutamate inhibitory action of matrine at the crayfish neuromuscular junction [J]. Br J Pharmacol, 1984, 82(2): 523-531.
- [26] 唐 蜜, 董 志, 蔡江晖, 等. 苦参碱通过激动大麻素 2 型受体对脑缺血-再灌注大鼠的神经保护作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(4): 311-316.
- [27] 袁惠南, 尹玉琴, 何汉增, 等. 苦豆子的药理研究(第二报)氧化苦参碱的神经药理作用 [J]. 药物分析杂志, 1986, 6(6): 349-352.
- [28] 姜 静, 冯建伟, 陈 靖, 等. 氧化苦参碱的镇痛作用 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(6): 50-52.
- [29] 吕晓强, 邓扬鸥, 杨 丽, 等. 氧化苦参碱镇痛作用及其阿片受体非相关性 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2): 564-567.
- [30] 刘 芬, 刘 洁, 陈 霞, 等. 氧化苦参碱的镇痛作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2005, 31(6): 883-885.
- [31] 陈 霞, 刘 芬, 吕文伟, 等. 氧化苦参碱的镇痛作用及其机制研究 [J]. 中草药, 2006, 37(2): 255-257.
- [32] 李记争. 氧化苦参碱的镇痛作用及其与 GABA 能神经系统相关机制的研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2011.

- [33] 张娟, 肖鲁伟, 戴俊俊, 等. 氧化苦参碱对脊髓 c-fos 表达和对阿片受体的作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(5): 1077-1079.
- [34] 陈文升. 苦参素、地塞米松穴位注射治疗老年带状疱疹后遗神经痛疗效观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(5): 1043-1044.
- [35] 吴世星, 杨丽, 吕晓强. 氧化苦参碱镇痛作用与钙离子通道相关性的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(4): 461-465.
- [36] 吕晓强, 杨丽, 吴世星, 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, 35(5): 603-607.
- [37] 徐榕雪, 杨丽, 吴世星, 等. 氧化苦参碱对高压电依赖性钙通道辅助亚基的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(3): 49-53.
- [38] 杜娟, 张逢源, 余建强, 等. 氧化苦参碱对坐骨神经结扎小鼠的镇痛作用及其对 CaMK II 受体表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(12): 1719-1724.
- [39] 顿玲露. 基于 CaMK II/CREB 信号通路探讨氧化苦参碱对神经病理性疼痛的镇痛作用 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2014.
- [40] 刘宁. 氧化苦参碱通过调节脊髓 JAK2/STAT3 信号通路对神经病理性疼痛产生镇痛作用 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2016.
- [41] 许雅琼. 基于 NF- $\kappa$ B 信号通路探讨氧化苦参碱对神经病理性疼痛的镇痛作用 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2015.
- [42] 刘红艳. 氧化苦参碱对神经病理性疼痛的镇痛作用及其对 GABA 能系统的影响 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2012.
- [43] 张茜, 白洁. 氧化苦参碱对青霉素致大鼠海马神经递质的影响 [J]. 宁夏医学杂志, 2009, 31(7): 580-581.
- [44] 胡淑婷, 陈晓霞, 白洁, 等. 氧化苦参碱对青霉素致痫大鼠海马 GABA、Glu 及血清中细胞因子的影响 [J]. 宁夏医学院学报, 2008, 30(6): 706-708, 688.
- [45] 严继贵, 杨宇清, 王雅洁, 等. 槐定碱抗骨癌痛作用及其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 38(23): 4134-4137.
- [46] 严继贵, 杨宇清, 王雅洁, 等. 槐定碱抗骨癌痛大鼠脊髓 NR2B mRNA 和 NOS mRNA 表达的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(6): 1142-1146.
- [47] 闫琳, 蒋袁絮, 姚婉霞. 氧化槐定碱镇痛作用的实验研究 [J]. 中草药, 2006, 37(7): 1061-1062.
- [48] 姚婉霞, 闫琳, 蒋袁絮, 等. 氧化槐定碱镇痛作用及其机制研究 [J]. 中草药, 2008, 39(4): 569-571.
- [49] 余建强, 蒋袁絮. 氧化槐定碱对大鼠皮层及海马谷氨酸及  $\gamma$ -氨基丁酸免疫阳性细胞的影响 [J]. 中国中药杂志, 2008, 31(19): 1611-1614.
- [50] 易正洪, 杨光, 蒋袁絮, 等. 氧化槐定碱对福尔马林致痛大鼠脊髓氨基酸含量的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(11): 826-829.
- [51] 摆茹, 张快, 王洁, 等. 氧化槐定碱对小鼠脑缺血再灌注的脑组织中 NMDA 受体 NR1 亚基表达的影响 [J]. 华西药理学杂志, 2013, 28(6): 571-573.
- [52] 高进贤, 余建强, 金少举, 等. 氧化槐定碱镇痛作用及其对小鼠中枢 PKC $\gamma$  表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(11): 1453-1456.
- [53] 杨光, 闫琳, 高进贤, 等. 氧化槐定碱镇痛作用及其对小鼠中枢 GABA $_A$   $\alpha$ 1 表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(8): 1055-1059.
- [54] 杨光, 高进贤, 易正洪, 等. GABA $_A$  受体对鞘内注射氧化槐定碱镇痛作用的影响 [J]. 药理学学报, 2011, 46(5): 534-538.
- [55] 高进贤, 易正洪, 杨光, 等. GAT-1 下调对氧化槐定碱镇痛作用的影响 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(23): 3315-3318.
- [56] 高进贤, 余建强, 蒋袁絮, 等. 氧化槐定碱对福尔马林致痛小鼠大脑 GAT-1 表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(3): 407-411.
- [57] 袁惠南, 何汉增, 赵雅灵. 槐果碱对中枢神经系统的抑制作用 [J]. 中药通报, 1987, 12(4): 237-239.
- [58] 张明发, 沈雅琴, 汤臣康. 氢溴酸槐果碱的镇痛及抗炎作用 [J]. 西北药学杂志, 1990, 5(2): 482-484.
- [59] 李春梅, 李桂生, 李敏富, 等. 槐果碱的镇痛抗炎作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(4): 947-948.
- [60] 金少举, 任丽平, 马奔晖, 等. 槐果碱对神经病理性疼痛小鼠 GABA 信号通路的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(3): 24-28.
- [61] 金少举, 王蓉, 李海龙, 等. 槐果碱对 SNI 致神经病理性疼痛小鼠脊髓组织 TLR4/p38MAPK 的影响 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(9): 1266-1271.
- [62] 刘艳红, 姚婉霞, 李玉香, 等. 氧化槐果碱的镇痛作用及其机制研究 [J]. 华西药理学杂志, 2011, 26(3): 232-234.
- [63] 吴璟, 杨文, 郑婕, 等. 氧化槐果碱对小鼠炎症性疼痛的镇痛作用研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(1): 54-58.
- [64] 黎伟华, 吴璟, 杨洋, 等. 氧化槐果碱通过调节 ERK1/2-COX-2-PGE $_2$  通路改善小鼠炎症性疼痛作用机制研究 [J]. 畜牧与饲料科学, 2017(11): 15-19, 64.
- [65] 徐婷婷. 氧化槐果碱的镇痛作用及相关机制的研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2014.
- [66] 马琳, 余建强, 徐婷婷, 等. 氧化槐果碱的镇痛作用及其对小鼠中枢 GABA $_A$  受体的作用 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 13(19): 3744-3746.
- [67] 马琳, 李玉香, 余建强. 氧化槐果碱对小鼠的镇痛作用及其与 GABA $_A$  受体的关联 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(4): 450-454.
- [68] 袁惠南, 何汉增, 赵雅灵. 苦豆子的药理研究(第5报)——槐果碱对中枢神经系统的影响 [J]. 西北药学杂志, 1986, 1(4): 12-14.
- [69] 陈靖, 杨丽. 槐胺碱镇痛抗炎作用及其机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(6): 1424-1427.