

• 综 述 •

# 中药外用透皮吸收制剂用于炎症性疼痛的研究进展

赵丽辉, 李佳响, 宿树兰\*, 于 光, 钱大玮, 段金廛\*

南京中医药大学 中药资源产业化与方剂创新药物国家地方联合工程研究中心, 江苏省方剂高技术研究重点实验室, 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023

**摘 要:** 炎症性疼痛影响着人们的生活质量与心理健康, 如何安全有效地止痛是人们关注的重要问题之一。中药外用透皮吸收制剂可使药物直达患处, 避免胃肠道反应和多剂量给药, 减轻了药物的不良反应, 且无成瘾性, 操作简便, 安全有效, 患者易于接受, 值得临床推广应用。从炎症性疼痛的病证特点、发病机制以及中药外用透皮吸收制剂用于炎症性疼痛的临床应用、作用机制等方面进行归纳总结和分析, 以期对中药抗炎镇痛作用的深入研究与开发应用提供科学依据和有益参考。

**关键词:** 中药; 外用透皮吸收制剂; 炎症; 疼痛; 疼痛机制

**中图分类号:** R283.69 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)23-7339-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.23.029

## Research progress on external transdermal absorption preparation of traditional Chinese medicine in treatment of inflammatory pain

ZHAO Li-hui, LI Jia-shang, SU Shu-lan, YU Guang, QIAN Da-wei, DUAN Jin-ao

Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Jiangsu Key Laboratory for High Technology Research of Traditional Chinese Medicine Formulae, National and Local Collaborative Engineering Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization and Formulae Innovative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

**Abstract:** Inflammatory pain affects people's quality of life and mental health. How to relieve pain safely and effectively is one of the important problems that people pay more attention to. External transdermal absorption of traditional Chinese medicine can make the drug reach the affected area, avoid gastrointestinal reaction and multi-dose administration, reduce the toxic and side effects of the drug with non-addiction, which is easy to operate, safe and effective, easy to accept by patients, and worthy of clinical application. Characteristics of inflammatory pain and its pathogenesis, external transdermal absorption preparation of traditional Chinese medicine clinical application and their active mechanisms are summarized and analyzed in this paper, in order to provide scientific basis and useful reference for further research and development of applications of anti-inflammatory and analgesic drugs.

**Key words:** traditional Chinese medicine; external transdermal absorption preparation; inflammation; pain; mechanism of pain

疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验, 或与此相似的经历<sup>[1]</sup>。疼痛通常与炎症有关, 由组织损伤、化学刺激或自身免疫过程引起。炎症性疼痛不仅降低了患者的生活质量, 还给患者带来心理创伤, 已成为一种世界

范围内日益增长的影响人类健康的问题<sup>[2]</sup>。镇痛一直以来都是医务工作者面临的重大问题。目前对疼痛的治疗主要还是以西医疗为主, 但是西医的缺陷在于虽然能够部分控制疼痛, 但也会带来一定的不良反应, 导致疼痛消失的同时, 人机体也相应受

收稿日期: 2021-05-18

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (81973708); 江苏省高校自然科学研究重大项目 (21KJA360010); 江苏省方剂高技术研究重点实验室/江苏省中药资源产业化过程协同中心开放课题资助项目 (ZDXM-2020-24); 江苏省高校优秀科技创新团队 (2021 年度)

**作者简介:** 赵丽辉 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药化学与分析。Tel: 17864191145 E-mail: huivictory1@163.com

**\*通信作者:** 宿树兰, 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药功效物质基础与作用机制研究。Tel: (025)85811917 E-mail: sushulan@njucm.edu.cn  
段金廛, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药资源化学与资源循环利用研究。Tel: (025)85811917 E-mail: dja@njucm.edu.cn

到了影响。中药外用透皮吸收制剂能够实现将涂抹在患处的中药通过皮肤吸收进入机体内,药物直接到达患者的病灶处,迅速控制患者的疼痛感,避免了胃肠道反应和多剂量给药,且作用时间基本可控。本文结合近年来国内外有关炎症性疼痛与中药外用透皮吸收制剂的相关研究文献,从炎症性疼痛的病证特点、发病机制以及中药外用透皮吸收制剂用于炎症性疼痛的临床应用、作用机制等方面进行总结、归纳分析,以期中医药抗炎镇痛的深入研究与开发应用提供科学依据。

## 1 炎症性疼痛的病证特点

### 1.1 炎症性疼痛的分类与疼痛发病机制

炎症性疼痛是由创伤细菌或病毒感染以及外科手术引起外周组织损伤导致炎症时所发生的疼痛<sup>[3]</sup>,是由正常的无害刺激引起的疼痛。临床上根据持续时间的不同,炎症又可分为急性炎症和慢性炎症。急性炎症一般持续时间较短,以发红、肿胀、疼痛等为主要证候,出现局部血管扩张,血流缓慢,血浆及中性白细胞等血液成分渗出到组织内等现象。慢性炎症的持续时间较长,数月甚至数年以上,一般由急性炎症发展而来,同时致炎因子的刺激较轻并持续较长时间,也可导致慢性炎症发生<sup>[4]</sup>。然而,不管是急性炎症还是慢性炎症,疼痛均是其表现形式之一<sup>[5]</sup>。根据国际疾病分类协会慢性疼痛分类,慢性疼痛是持续或复发超过 3 个月的疼痛<sup>[6]</sup>。可认为慢性炎症性疼痛是持续或复发超过 3 个月的且伴有炎症的疼痛,而急性炎症性疼痛是短时间不超过 3 个月的且伴有炎症的疼痛。

**1.1.1 急性炎症性疼痛的病理特点** 急性炎症性疼痛与组织损伤有关,多见于跌打损伤、手术等组织损伤导致炎症介质的释放,是对组织损伤或感染的自然生理反应,一般来说具有积极意义,有利于保护机体免受病原体侵袭,提醒机体远离能致组织损伤的有害刺激。急性炎症性疼痛是临床工作中最为常见的病理性疼痛之一,如果不能被充分控制,就有可能转化成为慢性炎症性疼痛。动物模型中,一般以血管通透性为主要改变建立实验动物急性炎症模型,如二甲苯引起小鼠耳廓肿胀模型、醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高模型、福尔马林诱导模型等<sup>[7]</sup>。

**1.1.2 慢性炎症性疼痛的病理特点** 慢性炎症性疼痛是一种长期应激,可导致细胞介导的免疫激活和炎症的产生<sup>[8]</sup>,可由急性炎症性疼痛发展而来,

可以持续数月至数年,即使在原始损伤或炎症基本愈合之后仍然存在,是周围神经系统炎症的损伤或功能障碍的结果<sup>[9]</sup>。慢性炎症性疼痛对人体几乎没有有利作用,而且常伴随着恐惧、焦虑等心理障碍,使患者生活质量严重下降。慢性炎症性疼痛是骨科常见症状,大多与关节有关,骨关节炎是最常见的关节类疾病,保守治疗无法完全治愈,可通过手术治疗,另外手术后慢性炎症疼痛,是由手术引起的、继发于手术后急性疼痛且持续时间超过 3 个月的疼痛,又称为术后慢性疼痛综合征<sup>[10]</sup>。骨科患者手术后需用石膏固定、神经组织易发生炎性水肿而导致术后疼痛发生,且恢复期较长。

**1.1.3 疼痛产生的病理机制** (图 1) 疼痛与其他感觉信号传导一样,由一定的伤害性刺激作用于外周感受器,然后转变成神经冲动沿一定的通路进入中枢神经系统,通过脊髓、丘脑传入大脑皮质,产生疼痛感觉<sup>[11]</sup>。炎性痛的发生机制有 2 个方面,一是组织内部释放炎症介质持续刺激伤害性感受器导致人体产生疼痛;二是传入纤维中枢端释放神经递质增多、受体上调,引起脊髓内感觉神经元兴奋性发生改变<sup>[12]</sup>。

组织损伤引起的慢性炎症和有害刺激引起的继发性炎症均可导致炎性疼痛的发生。炎性疼痛在外周水平的机制主要是炎症反应介导的免疫反应和伤害性感受器痛觉敏化之间的相互作用<sup>[13]</sup>。当机体局部损伤或产生炎症后,损伤细胞释放炎症介质,如 5-HT、缓激肽、PGE 等,这些炎症介质使伤害性感受器敏感并激活,将信息由不同的外周初级传入纤维传到中枢神经系统<sup>[14]</sup>。伤害性信息由 C 纤维传入,并释放 CGRP、谷氨酸等递质,作用于相应受体,使脊髓背角神经元兴奋,经初步整合后,上行通路进入丘脑、大脑皮质等高级中枢<sup>[15]</sup>。另外,由脑干网状结构发出与疼痛有关的下行抑制通路,通过产生的 5-HT、脑啡肽等物质也可使脊髓后角的传入信号减弱。

### 1.2 炎症性疼痛的中医认识与理解

炎症是西医的病理名称,但其也在中医上表现出不同证型。炎症可分为急、慢性 2 大类,急性炎症多属于中医的表、热、实证,其核心病机为邪气内聚,多为热毒;慢性炎症多属于中医的里、寒、虚证,其核心病机为癥瘕集聚,多为血瘀<sup>[16-17]</sup>。炎症从局部上往往表现出红、肿、热、痛、溃疡和功能障碍,全身反应可能会出现不同程度的发热、白

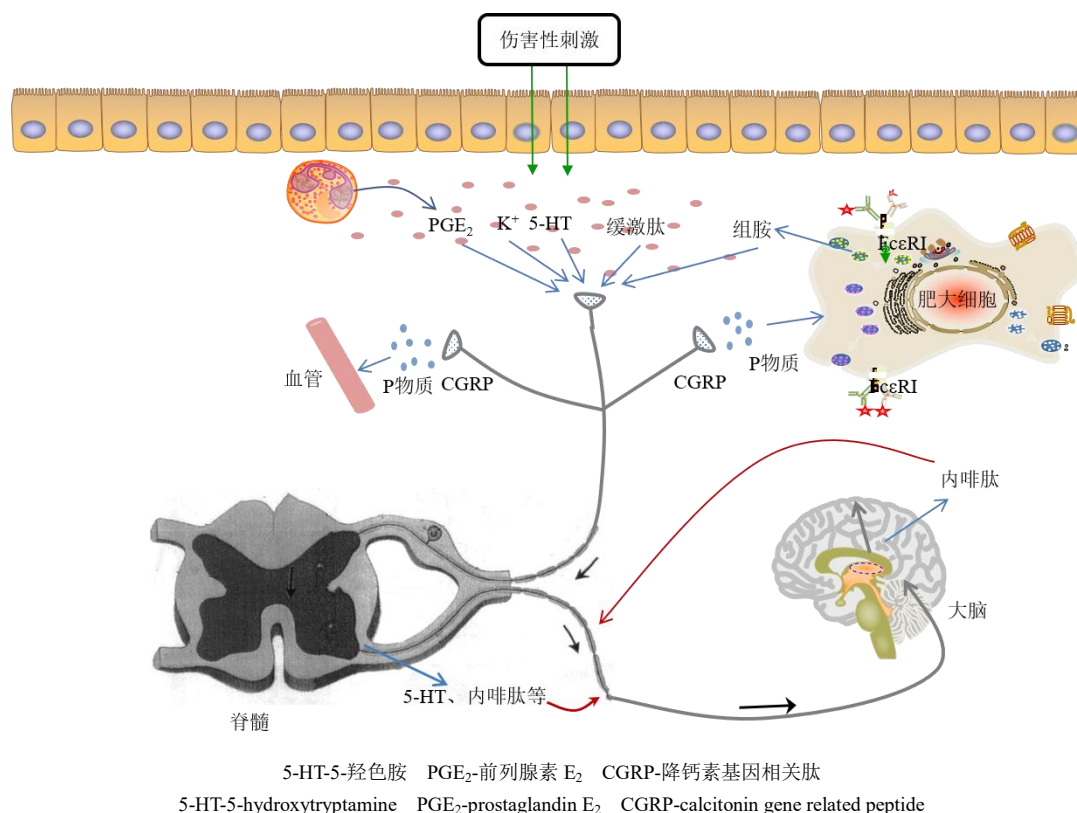


图 1 疼痛产生的病理机制

Fig. 1 Pathological mechanisms of pain

细胞增多、功能损伤等<sup>[18]</sup>。《灵枢·痈疽》里提到“大热不止，热盛则肉腐，肉腐则为脓，故名曰痈”<sup>[19]</sup>。这与西医所说的炎症似乎是一致的。炎症痛属于中医“痹证”的范畴，急性炎症性疼痛动物模型会出现红肿热痛的症状，与中医痹证中的“热痹”类似。何梦瑶在《医编》中对内伤致痹病机进行了阐发，其曰：“热热甚则血枯，死血阻塞经隧，则亦不通而痹矣”<sup>[20]</sup>。中医认为“不通则痛”“不荣则痛”，气滞血瘀是炎症的基本病理之一，且中医的“炎”为“热”之意，故中医对待炎症痛的主要治则为清热解毒、理气活血祛瘀，血活则药易攻入病灶，气正则易将病邪清之于内或透泄于外<sup>[21]</sup>。临床上可结合活血祛瘀、清热利湿等作用的中药制成外用透皮吸收制剂针对不同的病证，提高药物的靶向作用，改善人体微循环，内病外治，使药效直达病灶，提高止痛效果。

## 2 中药外用透皮吸收制剂治疗炎症性疼痛的临床实践

### 2.1 中药外用透皮吸收制剂的特点与优势

中药外用透皮吸收根据中医基础理论，将中药制成不同剂型，贴敷于体表一定部位或穴位，经皮

肤作用于人体，以达到相应的治疗目的。中医自古以来就重视内病外治这一疗法的应用，《内经》中已有经皮给药这种外治方式，如《灵枢》中记载“桂心渍酒，以熨寒痹”的酒剂外用之法。清代外治大师吴师机在《理渝骈文》中指出：“外治之理即内治之理，外治之药即内治之药，所异者，法耳”<sup>[22]</sup>。提出外治和内治的病因、病机、辨证是一致的，只是给药方式和途径不一样。在某些情况下，中药外治法以其安全、作用直接等特点甚至优于内治法。中药成分复杂，外治法可直接使药物作用于患处，避免了肝脏的首关效应和胃肠道的破坏，降低不良反应，减少给药次数，使用方便。而且透皮吸收制剂的膏药、软膏剂、酊剂、洗剂、散剂、凝胶剂等多种剂型也为中药外治提供了多种途径与方法，可针对不同病症或患病部位选择合适的剂型给药。

### 2.2 中药外用透皮吸收制剂治疗炎症性疼痛的临床应用

中药外用透皮吸收制剂能够直接作用于患病部位或有关穴位，具有使用简单、方便、安全等优势，在急慢性炎症引起的疼痛中均有广泛的应用。

#### 2.2.1 用于急性炎症疼痛 中药外用透皮吸收制剂

可用于急性炎症引起的疼痛,如急性关节炎、跌打损伤等引起的疼痛以及术后伤口愈合疼痛等,一般以消肿止痛为主。急性关节炎发作时,肿胀疼痛,主要是要消除尿酸盐诱发的炎症,尽管西医治疗效果良好,但会引起较大的不良反应。李克权等<sup>[23]</sup>研制出一种中药外用制剂痛风舒喷剂(由山慈菇、生大黄、黄柏、马钱子、雪上一枝蒿、冰片组成),按中医理论组方配伍,具有清热利湿、活血通络、消肿止痛的功效,从而改善人体微循环障碍,内病外治,直达病区,使用简便,疗效显著。跌打损伤是临床上常见的外伤性疾病,容易出现炎症积液导致疼痛肿胀等症状,发作时间短,西医止痛可以缓解疼痛症状,但会出现不同程度的不良反应。中医一般采用外治法,消肿止痛。袁蓉<sup>[24]</sup>使用中药外用制剂消肿止痛散(由花粉、赤芍、丹皮、蒲公英、黄芩、黄柏、桑叶、姜黄、红花、生大黄、地肤子、赤小豆组成)对跌打损伤患者进行治疗,发现比化学药止痛效果更好,可起到清热凉血、利水消肿、活血祛瘀的功效,从而可有效地缓解其临床症状,且无不良反应。有患者手术后麻醉效果消失,创口疼痛刺激局部炎性物质合成,造成手术创口愈合减缓,增加感染风险。何隆甫等<sup>[25]</sup>将 55 名肛瘘患者分为常规组和中药组进行术后伤口愈合疗效评估,中药组给予冰片联合血竭、乳香、没药、当归、白芷、甘草、紫草等制成的中药外用制剂治疗,利用 VAS 视觉模拟评法对患者换药后疼痛情况进行评估,结果表明中药组渗液基本停止时间、疼痛基本解除时间、创面完全愈合时间均更短,且换药后 VAS 评分更低。

**2.2.2 用于慢性炎症疼痛** 临床上炎性痛多属于慢性疼痛,这种疼痛使用西药治疗只能起到暂时的缓解作用,或因为细菌的耐药性而无法起到明显的镇痛作用。慢性炎症疼痛是骨科常见症状,包括肩周炎、肱骨外髁炎、胫骨内髁炎、足底跖筋膜炎、腰肌纤维炎等慢性炎症引起的疼痛,活血通络搽剂(由川乌、草乌、乳香、没药、红花等组成)外敷,再加之冲击波促进吸收,扩张血管,改善微循环,增加组织毛细血管的通透性,使中药的有效成分以中药离子形式更深入、更有效地浸润深层组织,到达病变部位,在治疗骨科慢性疼痛中疗效显著<sup>[26]</sup>。慢性创面无愈合倾向,易引起炎症性疼痛,镇痛的关键是有效控制创面的炎症反应。紫朱软膏(由朱砂、紫草、龙血竭、阿胶、冰片等中药组成)具有

较强的解毒、祛腐、托毒、补益功效,可降低炎症反应指标创面细菌检出率和超敏 C 反应蛋白的水平,降低创面的炎症反应,减轻患者创面的疼痛不适,有效促进慢性创面的愈合<sup>[27]</sup>。另外,手术损伤所致神经系统的过度炎症反应和多种炎症细胞因子释放加快术后慢性疼痛(患者在手术后 2 个月以上,仍存在手术相关性疼痛且除去其他病因如慢性感染、恶性肿瘤复发等所致疼痛)的形成<sup>[28-29]</sup>,这也属于一种慢性炎症疼痛,严重影响患者的生活质量。腹股沟疝术后慢性疼痛可以通过中药热敷包(由川芎、三七、乳香、没药、血竭、香附、川楝子、延胡索等组成)外用,促进局部血液循环,局部软组织术后产生的无菌性炎症介质或疼痛化学介质通过加速血液循环而被带走,达到减轻疼痛的效果<sup>[30]</sup>。

### 3 中药外用透皮吸收制剂对炎症性疼痛的作用机制

中药制剂外用有良好的止痛效果,但作用机制尚不明确。清代名医徐洄溪曾说:“用膏贴之,闭塞其气,使药性从毛孔而入其腠理,通经贯络,或提而出之,或攻而散之,较之服药尤为有力,此至妙之法也”<sup>[31]</sup>。这一论述明确阐明了皮肤吸收的机制。现代药理学认为,外用局部给药可提高药物的靶向作用,直接刺激病灶,达到消肿止痛的目的。药物透皮吸收过程包括释放、穿透及吸收进入血液循环 3 个阶段(图 2)<sup>[32]</sup>。药物从基质中释放出来扩散到皮肤表面,透过皮肤进入皮层下使组织血管扩张,加速血液淋巴循环,促进组织代谢,有利于代谢产物的消除,同时通过药物局部的温热疏通作用,对神经末梢也可起到止痛的效果。目前镇痛药主要作用于外周或中枢神经系统抑制或缓解疼痛,以下将从外周以及中枢神经系统镇痛方面来探讨中药外用透皮吸收制剂用于炎症疼痛的作用机制。

#### 3.1 外周镇痛机制

外周炎症镇痛可以通过减少外周内源性致痛物质的分泌、增加镇痛物质释放以及减少致痛物质堆积来实现。炎症反应所致的疼痛主要与炎症介质包括白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、P 物质、PGE、一氧化氮(nitric oxide, NO)等有关,减少炎症因子的分泌,可有效帮助缓解疼痛。另外炎症部位的免疫细胞释放多种内源性阿片肽,其相应的外周阿片受体在局部感觉末梢表达,可产生抗伤害和镇痛作用<sup>[33]</sup>,所以增加镇痛物质的释放也是缓解炎症疼痛的关键之一。

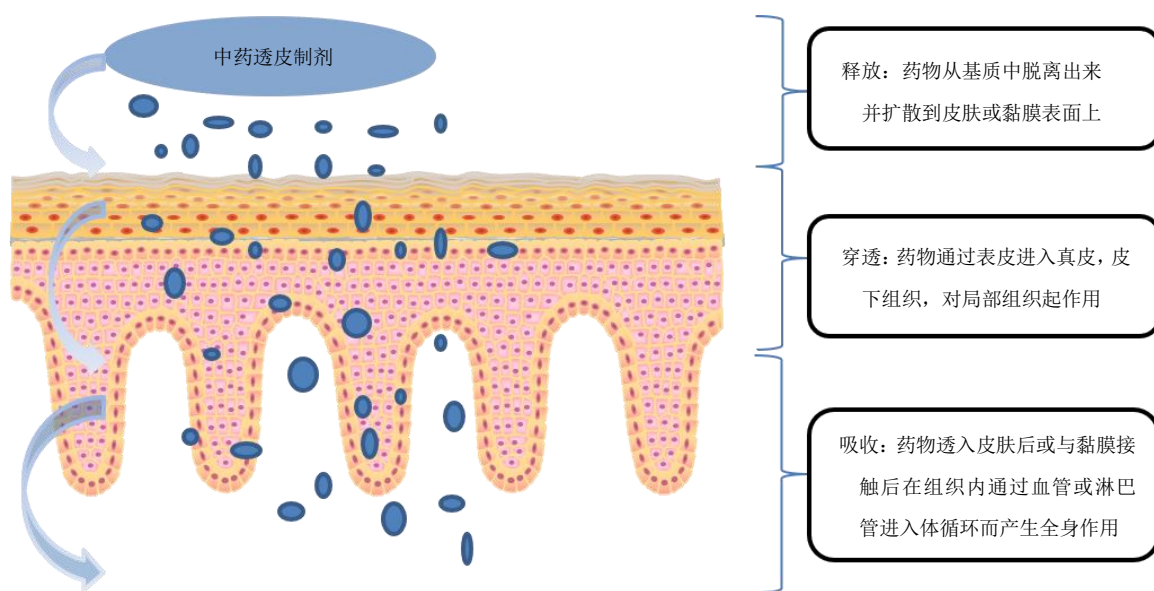


图 2 中药外用制剂的透皮吸收机制示意图

Fig. 2 Schematic diagram of transdermal absorption mechanism of external preparations of traditional Chinese medicine

**3.1.1 减少外周内源性致痛物质的分泌** 研究表明，某些中药外用制剂可通过减少 IL-6、P 物质、PGE、NO 等外周致痛物质的分泌起到镇痛作用。何凯<sup>[34]</sup>构建甲醛注射大鼠足跖引起的炎症疼痛模型来研究复方马钱子凝胶（由马钱子、祖师麻、细辛、当归、白芍、川芎、桂枝等组成）治疗软组织炎症疼痛损伤，通过测量不同时间大鼠疼痛阈值，以及使用酶联免疫吸附法和免疫组织化学技术分别检测大鼠血清中 IL-6 和 P 物质的表达水平，发现复方马钱子凝胶对于 IL-6 的抑制和 P 物质的减少以及减轻疼痛作用明显优于对照组，表明复方马钱子凝胶治疗实验性炎症和疼痛方面具有良好的作用。研究发现，四妙君逸软膏（由延胡索、花椒、三七、没药组成）能显著降低血清中促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的水平，升高抗炎因子 IL-10 的水平，减轻疼痛传入神经系统的刺激，并且降低醋酸致痛小鼠外周血清中致痛物质 PGE<sub>2</sub> 来抑制肛肠病术后炎性疼痛<sup>[35-36]</sup>。杜婕莹<sup>[37]</sup>通过甲醛法和胰蛋白酶法制备大鼠急性疼痛模型，测定血浆、血清及局部组织的 PGE<sub>2</sub>、NO、P 物质水平，通过甲醛法制备大鼠急性炎症模型，并制备了大鼠慢性肉芽肿炎症模型，测定血清及炎症组织中 NO、5-HT、PGE<sub>2</sub> 等表达水平，发现骨通贴膏可以降低血清和致炎组织中 NO、PGE<sub>2</sub> 的水平，降低血清、致炎组织和脑组织中 P 物质水平，有明显的抗炎镇痛效果，且经皮给药安全性好。

**3.1.2 增加外周内源镇痛物质的释放** 阿片肽是

重要的内源性镇痛物质，研究表明，阿片肽除了中枢神经系统的镇痛机制，也可通过作用于外周产生抗伤害或镇痛作用。外源性阿片受体激动剂能在外周产生局部镇痛物质如脑啡肽、 $\beta$ -内啡肽。刘钰等<sup>[38]</sup>研究四妙君逸软膏的镇痛机制，建立小鼠醋酸致痛模型后用酶联免疫吸附法检测各组小鼠血清  $\beta$ -内啡肽的含量，研究发现模型组较对照组小鼠血清中该物质表达显著升高，提示在疼痛应激状态下机体会释放大量的内源性  $\beta$ -内啡肽，而四妙君逸软膏能促进血清中  $\beta$ -内啡肽与外周相应受体相结合，从而产生外周镇痛作用。杜婕莹<sup>[37]</sup>研究发现骨通贴膏可以通过降低血浆中 PGE<sub>2</sub> 含量，升高血浆中  $\beta$ -内啡肽含量来达到止痛效果。王猛等<sup>[39]</sup>研究自制三黄紫草膏（由紫草、黄芩、黄连、黄柏、当归、丹参、白芷、红花、忍冬藤、冰片、香油、黄蜡组成）辅助治疗糖尿病足对创面愈合情况以及 5-HT、 $\beta$ -内啡肽的影响，结果观察组的伤口面积缩小率、脱腐率、渗出减少率显著高于对照组，且 5-HT、 $\beta$ -内啡肽显著提高，这表明三黄紫草膏能够降低炎症反应，减轻疼痛物质的产生，升高 5-HT、 $\beta$ -内啡肽水平，有效缓解疼痛。研究表明，中药外用制剂能够促进阿片肽类物质的释放， $\beta$ -内啡肽、脑啡肽等对外周镇痛中的作用越来越引起人们的关注。

**3.1.3 减少局部致痛物质的堆积** 外用止痛中药以活血化瘀为主，现代药理研究表明，活血化瘀中药可通过改变血液流变学，抑制血小板聚集，改善微



循环,降低毛细血管通透性,改善微血流等起到抗炎镇痛作用。周妮等<sup>[40]</sup>采用活血化瘀止痛中药(由当归、川芎、没药、乳香、毛冬青各 2 份,1 份水蛭组成)外敷治疗因化疗引起的局部组织药物炎症,可起到降低血液黏稠度和抗血凝的作用,从而达到消炎止痛的效果,疗效优于阳性药多磺酸黏多糖乳膏。党学良等<sup>[41]</sup>通过角叉菜胶致足肿胀实验,研究发现复方血竭微乳(由血竭、当归、川芎、肉桂组成)可促进局部血液循环,具有显著的抗炎镇痛活性及良好的体外透皮性能,低、中、高剂量(1.0%、2.5%、5.0%)组能显著抑制角叉菜胶致大鼠足跖肿胀。李长寿等<sup>[42]</sup>研究痔九味镇痛膏(由苏木、乳香、没药、地龙、枯矾、红花、黄柏、苦参、冰片组成)对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响和对小鼠皮肤毛细血管通透性的影响,发现可显著抑制小鼠耳廓肿胀度,吸光度值小于生理盐水组,并通过热板法评价其对小鼠的镇痛作用,发现小鼠痛阈值明显降低,这表明痔九味镇痛膏抗炎镇痛效果良好。贾梦岩等<sup>[43]</sup>比较外用中成药镇痛活络酊和非甾体抗炎药治疗肱骨外上髁炎的疗效,表明镇痛活络酊具有镇痛和改善微循环的作用,进而可有效改善肘关节周围肌力,展现出其相对于非甾体抗炎药的独特优势。中药外用制剂可经透皮吸收,促进血液循环,减少局部致痛物质的堆积,从而达到很好的止痛效果。

### 3.2 中枢神经系统镇痛机制

中枢神经系统是神经系统的主要组成部分,包括位于椎管内的脊髓和位于颅腔内的脑,是反射活动的中心部位。当机体受到炎症刺激后,疼痛作为一种信号传入中枢神经系统,使中枢活化并做出反应,参与到镇痛反应中。目前研究发现中枢神经系统对于炎症的镇痛机制主要有激动阿片受体、提高阿片肽水平和神经递质 5-HT 含量、降低 NO 的含量、抑制 PGE<sub>2</sub> 和 *c-fos* 基因表达等。

**3.2.1 激动阿片受体和提高阿片肽水平** 阿片肽类( $\beta$ -内啡肽、脑啡肽、强啡肽)是公认的内源性镇痛物质,其与阿片受体结合,减少 P 物质的释放,从而产生镇痛效应。其中  $\beta$ -内啡肽可通过疼痛通路调节抑制性神经递质,阻断中枢神经系统痛觉冲动的突触传递,并激动阿片受体,从而产生镇痛作用<sup>[44-45]</sup>。张海波<sup>[46]</sup>研究发现中药止痛 I 号(由元胡、乌药、地鳖虫、血竭、月一参、红花、蚤休、冰片组成)外用能明显减轻福尔马林致炎 Wistar 大鼠脚板的肿胀度,在大鼠脑和脊髓组织中,治疗组  $\beta$ -内啡肽含量

均高于对照组,表明中药止痛 I 号的镇痛机制可能与兴奋中枢性  $\beta$ -内啡肽受体,提升脑和脊髓中抗伤害性感受递质  $\beta$ -内啡肽含量,降低伤害性感受递质 P 物质的产生有关。

**3.2.2 提高神经递质 5-HT 含量** 炎症时组织会生成并释放 5-HT,这是一种单胺类神经递质,在中枢神经系统中,它是脑干下行抑制系统参与镇痛作用的主要神经活性物质。刘钰等<sup>[38]</sup>建立小鼠醋酸致痛模型后用酶联免疫吸附法检测脑组织中 5-HT 含量,用免疫组化法检测 5-HT<sub>2A</sub> 受体的表达,研究发现四妙君逸软膏外用能提高中枢性镇痛神经递质 5-HT 含量及其受体 5-HT<sub>2A</sub> 的表达水平而产生中枢镇痛作用。

**3.2.3 降低 NO 的含量** NO 是一种重要的机体信号传导介质,在痛觉调节中起着复杂而多样的作用,不仅参与机体炎性疼痛的病理过程,对炎性疼痛的发展和维持也起重要作用,而且在镇痛方面也发挥重要作用<sup>[47]</sup>。神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)是神经组织产生 NO 的关键酶,靶向阻断 nNOS 减少 NO 的产生可显著降低完全弗氏佐剂诱导的慢性炎症疼痛<sup>[48]</sup>。沈鸿等<sup>[49]</sup>建立兔膝关节炎动物模型,测定兔关节腔液及外周血中细胞因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 NO 含量,研究活血软膏对兔膝关节炎的治疗作用,采用醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性增高模型和角叉菜胶所致大鼠足肿胀的动物模型,测定小鼠腹腔液吸光度和大鼠足肿胀值,研究活血软膏的抗炎作用,发现活血软膏能明显降低兔血清和关节液中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NO 水平,而且能显著抑制小鼠毛细血管通透性增高及大鼠足跖炎性肿胀,提高小鼠甩尾痛阈率和大鼠足压痛值,这表明活血软膏具有明显的消炎镇痛作用。

**3.2.4 抑制 PGE<sub>2</sub> 表达** PGE<sub>2</sub> 被认为是主要的促炎症 PGE,研究表明 PGE<sub>2</sub> 在神经系统及外周均能对疼痛起到调节作用<sup>[50]</sup>,PGE<sub>2</sub> 受体也被证实参与炎症痛的产生或调节<sup>[51]</sup>。PGE<sub>2</sub> 可通过直接刺激神经末梢,或提高痛觉感受器对致痛物质的敏感性,或启动疼痛介导的信号转导通路引起疼痛,在疼痛发生过程中发挥重要作用。李好菲等<sup>[52]</sup>通过建立大鼠甲醛致痛模型研究骨通贴膏对甲醛疼痛模型大鼠的镇痛机制,用酶联免疫吸附法测定大鼠血浆中 PGE<sub>2</sub> 含量,发现骨通贴膏的抗炎镇痛作用可能与 PGE<sub>2</sub> 含量的降低有关。研究表明复方南星止痛膏通过增加外周血中  $\beta$ -内啡肽水平、减少 PGE<sub>2</sub> 的含量而表现

出提高大鼠足跖肿胀压痛阈值的作用<sup>[53]</sup>。

**3.2.5 抑制 *c-fos* 基因表达** *c-fos* 基因参与重要脑功能活动的信号转导和调控过程,疼痛可诱导中枢神经系统中 *c-fos* 基因的表达。研究表明,抑制 *c-fos* 基因表达可以达到镇痛作用。陈荣明等<sup>[53]</sup>构建大鼠甲醛和胰蛋白酶致炎性疼痛模型研究复方南星止痛膏对 2 种致炎模型大鼠足跖肿胀压痛的影响及脊髓中 *c-fos* 基因的表达,结果表明复方南星止痛膏可提高大鼠足跖肿胀压痛的痛阈值,降低 *c-fos* 基因的表达。

**3.2.6 抑制瞬时感受器电位香草酸受体 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 表达** TRPV1 是一类与痛觉传导密切相关的阳离子通道受体,主要表达于感觉神经元及其纤维,在介导炎性疼痛中起重要作用,是治疗慢性疼痛的有效靶点之一,在痛觉的产生及痛觉敏感性增强的病理发生过程中扮演着重要角色。郭琚等<sup>[54]</sup>采用浸尾实验热辐射实验、辣椒素和福尔马林脚掌致痛实验以及 Von-Frey 动物行为学实验证明白芷水提液镇痛机制与抑制 TRPV1 通道有关。鲍艳举<sup>[55]</sup>研究发现消癥止痛外用方能显著降低蛋白酶激活受体 2 (protease-activated receptor-2, PAR2) /TRPV1 通路的主要炎性介质族蛋白酶、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的表达水平 ( $P<0.05$ ),通过调控 DRG 神经元上 PAR2/TRPV1 通路,抑制骨癌痛模型大鼠中的外周敏化和中枢敏化,进而达到缓解并治疗骨癌痛的作用。

#### 4 结语与展望

炎症性疼痛不仅影响着人们的生活质量,而且长期疼痛可能还会引起心理疾病,因此越来越引起人们的重视与关注。目前,西医对于疼痛的治疗世界卫生组织推荐三阶梯止痛原则,阿片类药物和非甾体类解热镇痛药物是临床最常用的治疗药物,但这 2 类药物具有成瘾性、耐受性和对部分患者无效以及对胃肠系统、心血管系统、凝血系统及肝脏和肾脏均产生不良影响,故不能长期服用<sup>[56]</sup>。因此,探讨疼痛的发病机制有针对性地开发起效快、安全性高的新型药物是有效缓解疼痛和控制其发展转归的迫切需求。

传统中医药对于疼痛的治疗具有独特的优势和特色。中药外用透皮吸收制剂经皮肤直接吸收,直达病灶,止痛效果明显,且避免了阿片类药物的毒副作用,无成瘾性,操作简便,安全有效,患者易于接受,值得临床推广应用。中药外用透皮吸收制剂的炎症镇痛机制较为复杂,往往涉及外周和中枢

神经系统镇痛机制,如四妙君逸软膏不仅能通过降低外周血清中致痛物质 PGE<sub>2</sub> 减轻疼痛,还可促进中枢神经递质及其受体而产生中枢镇痛作用。而有些物质也是在外周和中枢同时起着不同的作用,如外周的 5-HT 属于致痛物质,而中枢中的 5-HT 则是参与镇痛的活性物质;NO 通过外周或中枢途径参与止痛,但有研究表明,NO 在低浓度下表现止痛,相反则为致痛<sup>[57]</sup>。可见,中药制剂作用往往是多靶点的,而炎症性疼痛的发生也是多因素、多通路共同作用的结果。

对于中药外用透皮吸收制剂用于炎症性疼痛的作用机制仍需深入研究与揭示,其存在的关键问题包括以下几方面:(1) 中药外用透皮吸收制剂有效物质被皮肤吸收作用于患处的机制研究:一般来说外用透皮吸收制剂药物吸收差,因此需要利用现代新的制剂技术进行缓释控释研究,改善药物的吸收性能<sup>[58]</sup>,且一般采用动物皮肤代替人体皮肤进行药物的透皮吸收实验,但是二者总归存在差异,故采用合适的方法对制剂的透皮释药性能进行评价显得尤为重要<sup>[59]</sup>。(2) 大、小鼠炎症致痛模型的选择:注射福尔马林、角叉菜胶、弗氏佐剂等均可导致炎性痛,炎性痛的作用机制较为复杂,因此采用单一的动物模型评价药物的镇痛效果可能存在不完善之处,根据疼痛的病理特征筛选合适的炎症性疼痛模型有助于揭示中药外用透皮吸收制剂的抗炎镇痛机制。(3) 中药外用止痛新剂型开发:目前外用制剂型多为膏剂、凝胶剂等,由于中药多组分、多靶点效应的特点,因此明确有效组分的特性、组分之间的相互作用和制剂的释药特性,是研发新剂型、提高生物利用度的关键<sup>[60]</sup>。

综上所述,中药外用透皮吸收制剂用于炎症性疼痛的治疗具有一定的优势和特色,是有效缓解疼痛、降低临床不良反应以及新型药物研发的一个重要研究方向。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 宋学军,樊碧发,万有,等. 国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(9): 641-644.
- [2] Rainer T H, Cheng C H, Janssens H J, et al. Oral prednisolone in the treatment of acute gout: A pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(7): 464-471.

- [3] 刘先岭, 智明明, 王静静, 等. CCR2 可能通过 cAMP-PKA 信号通路参与大鼠炎性疼痛 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(6): 422-427.
- [4] Yuan 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.
- [5] Zaringhalam J, Nasserli B, Nazemian V, *et al.* Microglia are involved in pain related behaviors during the acute and chronic phase of arthritis inflammation [J]. *JCMA*, 2016, 1(4): 137-145.
- [6] Treede R D, Rief W, Barke A, *et al.* Chronic pain as a symptom or a disease: The iasp classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11) [J]. *Pain*, 2019, 160(1): 19-27.
- [7] 史宁, 郭宏举, 王欢, 等. 金丝桃苷对急性炎症疼痛模型小鼠的抗炎镇痛作用研究 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(5): 768-771.
- [8] 孙丹妮. 制川乌对慢性炎症性疼痛小鼠的镇痛作用及机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [9] 雷宝. 高乌甲素在炎症性疼痛中的作用及机制研究 [D]. 延安: 延安大学, 2019.
- [10] Li H K, Dai M, Jia W. Paeonol attenuates high-fat-diet-induced atherosclerosis in rabbits by anti-inflammatory activity [J]. *Planta Med*, 2009, 75(1): 7-11.
- [11] 刘绍宗. 疼痛是怎样产生的 [J]. 养生月刊, 2017, 38(12): 1060-1061.
- [12] 黄冰晴, 王兵丽. 前列腺素 E<sub>2</sub> 及其受体对炎性痛调制研究进展 [J]. 闽南师范大学学报: 自然科学版, 2017, 30(2): 65-70.
- [13] 李媛, 吴凡, 程珂, 等. 针刺对炎性疼痛的镇痛机制 [J]. 针刺研究, 2018, 43(8): 467-475.
- [14] 黄文涛, 程璐, 张耕, 等. 酮康唑抑制氧化亚油酸代谢物介导的外周炎性疼痛机制 [J]. 医药导报, 2020, 39(2): 146-150.
- [15] 冀海明. 外周 5-羟色胺 2A 受体: 治疗慢性炎性痛及神经病理性痛的重要靶点 [D]. 福州: 福建师范大学, 2008.
- [16] 孙敏. 谈“炎症”的中医治疗 [J]. 医药产业资讯, 2005, 2(23): 106.
- [17] 刘松, 牟浩亚, 卢云, 等. 炎症的中医治疗思路 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14(10): 68-70.
- [18] 韩要武, 胡敏, 钱琛, 等. 如何认识和看待炎症 [J]. 教育教学论坛, 2020(3): 280-281.
- [19] 张志聪. 黄帝内经灵枢集注 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2012: 539.
- [20] 何梦瑶. 医编 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 175.
- [21] 杨湖. 炎症中医辨治管见 [J]. 江西中医药, 1996, 27(S1): 10-11.
- [22] 吴尚先. 理瀉辨文 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 8.
- [23] 李克权, 王卫平, 叶霞珍, 等. 治疗痛风性关节炎的外用制剂: 中国, ZL201310373919.0 [P]. 2015-02-04.
- [24] 袁蓉. 用消肿止痛散治疗跌打损伤的有效性分析 [J]. 当代医药论丛, 2020, 18(1): 176-177.
- [25] 何隆甫, 向德志, 孙燕霞, 等. 冰片联合中药制剂外用促进肛肠术后伤口愈合的疗效分析 [J]. 北方药学, 2020, 17(4): 49-50.
- [26] 李卫国, 孙献武, 缪培锐. 活血通络搽剂配合冲击波在治疗骨科慢性疼痛中的临床应用 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(8): 22-25.
- [27] 闫少庆, 朱忠强, 王丽翔, 等. 紫朱软膏促进慢性创面愈合机制的临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(S1): 139-141.
- [28] Haroutiunian S, Nikolajsen L, Nikolajsen L, *et al.* The neuropathic component in persistent postsurgical pain: A systematic literature review [J]. *Pain*, 2013, 154(1): 95-102.
- [29] 兰岭, 申乐, 黄宇光. 术后慢性疼痛相关炎症反应及炎症细胞因子研究进展 [J]. 中国医学科学院学报, 2015, 37(6): 741-745.
- [30] 吴章, 刘莺. 中药热敷加半导体激光治疗腹股沟疝术后疼痛 48 例 [J]. 四川中医, 2014, 32(1): 105-106.
- [31] 徐灵胎. 医学源流论 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 48-49.
- [32] 邢枫, 陶艳艳, 李爽, 等. 基于胃肠动力调节与透皮吸收探讨中药外用制剂消胀贴膏治疗肝硬化腹水的作用机制 [J]. 世界中医药, 2016, 11(7): 1357-1361.
- [33] 裘晟晨, 金忠棋. 电针治疗骨关节炎的外周阿片调制机制 [J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(5): 635-638.
- [34] 何凯. 复方马钱子凝胶镇痛及对 IL-6、SP 影响作用的研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.
- [35] 吴远. 四妙君逸软膏对醋酸致痛小鼠血清 PGE<sub>2</sub>、脑组织 5-HT<sub>2A</sub> 受体影响及对蟾蜍局麻作用的实验研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013.
- [36] 李艳华. 四妙君逸软膏对肛肠病术后疼痛模型大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-10 影响的实验研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012.
- [37] 杜婕莹. 骨通贴膏抗炎镇痛药效作用机理及制剂安全性研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [38] 刘钰, 何永恒. 四妙君逸软膏镇痛机制的实验研究 [J]. 中药材, 2016, 39(9): 2132-2135.
- [39] 王猛, 苏秀海, 于文霞, 等. 自制三黄紫草膏辅助治疗糖尿病足对创面愈合情况及血清 5-HT、 $\beta$ -EP 水平的影响观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(5): 98-100.
- [40] 周妮, 陈泉全. 观察应用活血化瘀止痛中药外敷治疗局部组织化疗药物性炎症的疗效 [J]. 中国保健营养,



- 2013, 23(8): 2144-2145.
- [41] 党学良, 贾丽华, 宋彦峰, 等. 复方血竭微乳体外透皮吸收及抗炎活性研究 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(31): 37-41.
- [42] 李长寿, 刘印明. 痔九味镇痛膏对 SD 小鼠皮肤毛细血管通透性及小鼠痛觉反应时间的影响 [J]. 亚太传统医药, 2020, 16(9): 45-46.
- [43] 贾梦岩, 肖军. 镇痛活络酊和外用非甾体抗炎药治疗肱骨外上髁炎的短期疗效对比研究 [J]. 广州医药, 2020, 51(5): 123-129.
- [44] 陆怡, 朱元章, 朱国福, 等. 中药镇痛机理研究概述 [J]. 世界中医药, 2015, 10(4): 629-632, 636.
- [45] Liu Z F, Chai X Q, Chen K Z. Flurbiprofen axetil enhances analgesic effect of fentanyl associated with increase in  $\beta$ -endorphin levels [J]. *J Anesth*, 2011, 25(5): 679-684.
- [46] 张海波. 中药止痛 I 号外用治疗癌性疼痛的临床与实验研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [47] 肖志刚, 杨世忠, 谢国水, 等. 一氧化氮在疼痛中的作用 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(6): 362-365.
- [48] Chu Y C, Guan Y, Skinner J, et al. Effect of genetic knockout or pharmacologic inhibition of neuronal nitric oxide synthase on complete Freund's adjuvant-induced persistent pain [J]. *Pain*, 2005, 119(1/2/3): 113-123.
- [49] 沈鸿, 刘婷, 汪芳, 等. 活血软膏对兔膝关节损伤所致骨关节炎的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(18): 77-83.
- [50] Trang B L E. Prostaglandins and inflammation [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1980, 9(3): 153-190.
- [51] Lin C R, Amaya F, Barrett L, et al. Prostaglandin E2 receptor EP4 contributes to inflammatory pain hypersensitivity [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 319(3): 1096-1103.
- [52] 李好菲, 杜婕莹, 曾森, 等. 骨通贴膏对甲醛疼痛模型大鼠的镇痛作用及机制研究 [J]. 中国药房, 2017, 28(13): 1766-1769.
- [53] 陈荣明, 姜淼, 殷书梅, 等. 复方南星止痛膏对甲醛等致炎性疼痛模型大鼠止痛作用及 *c-fos* 表达的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2008, 3(8): 454-456.
- [54] 郭珺, 陈丹, 朱婵, 等. 白芷水提液镇痛作用及其机理研究 [J]. 广西师范大学学报: 自然科学版, 2019, 37(4): 103-110.
- [55] 鲍艳举. 消癥止痛外用方调控破骨细胞活化及 PAR2/TRPV1 信号通路治疗骨癌痛的作用机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2015.
- [56] 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.
- [57] Schmidtke A, Tegeder I, Geisslinger G. No NO, no pain? The role of nitric oxide and cGMP in spinal pain processing [J]. *Trends Neurosci*, 2009, 32(6): 339-346.
- [58] 陈军, 李钰, 苏曼. 中药经皮给药脂质体的研究与展望 [J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(5): 623-630.
- [59] 张建林, 陶玲, 管咏梅, 等. 中药挥发油的促透皮吸收作用及在外用制剂研究中的问题分析 [J]. 中草药, 2017, 48(24): 5263-5269.
- [60] 庞晓晨, 成睿珍, 赵静, 等. 中药透皮给药系统研究进展及其新剂型的应用 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(3): 286-291.

[责任编辑 崔艳丽]